Chronic Diseases in Canada

ISSN-0228-8699
Supplement to Volume 12, No 6
November-December 1991

Proceedings of the Workshop on Planning Phase III Studies for the Great Lakes Health Effects Cohort Study

Ottawa, Ontario
March 12-13, 1991

Health and Welfare Canada
Santé et Bien-être social Canada

Canada

50% recycled paper

Proceedings of the Workshop on Planning Phase III Studies for the Great Lakes Health Effects Cohort Study

Ottawa, Ontario
March 12-13, 1991

Organized by the
Laboratory Centre for Disease Control
and the
Environmental Health Directorate
Health Protection Branch
Health and Welfare Canada

92-03570/

Table of Contents

List of Participants v

Executive Summary 1

Overview 2

Great Lakes Health Effects Program 2

Great Lakes Health Effects Cohort Study 2

Workshop Objectives 5

Reports From the Four Discussion Groups 6

Exposure Assessment 6
Chair: Brian Bush
Rapporteur: Jill Kearney

Reproductive Outcomes 11
Chair: John Frank
Rapporteur: Tye Arbuckle

Child Development 18
Chair: Joseph Jacobson
Rapporteur: Gregory J Sherman

Immunological Effects 20
Chair: Michael I Luster
Rapporteur: Deborah A Jordan-Simpson

Postlude 24

Changes to the Study Design of Phase II of the Great Lakes Health Effects Cohort Study 24

List of Participants

Mr Henry Anderson
Wisconsin Division of Health
Section ECDE
PO 309
Madison, Wisconsin
53701-0309
Tel: (608) 266-1253
Fax: (608) 267-3696

Ms Tye Arbuckle
Bureau of Chronic Disease Epidemiology
Laboratory Centre for Disease Control
Health and Welfare Canada
LCDC Building
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 941-1287
Fax: (613) 941-2057

Dr Bernard Brodeur
Acting Chief
National Laboratory for Immunology
Laboratory Centre for Disease Control
Health and Welfare Canada
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-0179
Fax: (613) 952-7767

Dr Brian Bush
New York State Department of Health
Wadsworth Laboratories
Albany, New York
12201-0509
Tel: (518) 473-7582
Fax: (518) 474-8590

Dr Thomas W Clarkson
Professor and Chair
Environmental Sciences Center
University of Rochester
School of Medicine
Rochester, New York
14642
Tel: (716) 275-3911
Fax: (716) 275-6007

Dr Kim Dietrich
Associate Professor
University of Cincinnati Medical Center
College of Medicine
Cincinnati, Ohio
45267-0056
Tel: (513) 558-0531
Fax: (513) 558-4838

Dr Deedee Eisenberg
Department of Epidemiology
SC-36
University of Washington
Seattle, Washington
98195
Tel: (206) 523-4248
Fax: (206) 543-8525

Dr Ed Fitzgerald
New York State Department of Health
BEOE
2 University Place, Rm 135
Albany, New York
12203
Tel: (518) 458-6263
Fax: (518) 458-6434

Dr John Frank
Preventive Medicine & Biostatistics
Faculty of Medicine
McMurrich Building, 4th Floor
University of Toronto
Toronto, Ontario
M5S 1A8
Tel: (416) 978-6961
Fax: (416) 978-8299

Dr Peter Fried
Department of Psychology
Carleton University
Ottawa, Ontario
K1S 5B6
Tel: (613) 788-2676
Fax: (613) 788-3637

Dr Andy P Gilman
Manager
Great Lakes Health Effects Program
Environmental Health Directorate
Health and Welfare Canada
Environmental Health Centre, Rm 136
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-1876
Fax: (613) 954-2486

Mr Bob Hills
Additives & Contaminants Section
Bureau of Chemical Safety
Food Directorate
Health and Welfare Canada
Sir Frederick G Banting Building
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-1707
Fax: (613) 990-1543

Dr Mary Hovinga
Assistant Professor
Department of Epidemiology
School of Public Health
University of Alabama at Birmingham
UAB Station
Birmingham, Alabama
35294
Tel: (205) 934-6105
Fax: (205) 934-8665

Dr Frank C Innes
Department of Geography
University of Windsor
Windsor, Ontario
N9B 3P4
Tel: (519) 253-4232, ext 2176
Fax: (519) 973-7050

Dr Joseph Jacobson
Psychology Department
Wayne State University
71 West Warren
Detroit, Michigan
48202
Tel: (313) 577-2813 (office)
(313) 577-4650 (lab)
Fax: (313) 577-7636

Mr Allan Johnson
Biologist, Biohazards Unit
Water Resources Branch
Ontario Ministry of the Environment
PO Box 213
Rexdale, Ontario
M9W 5L1
Tel: (416) 235-5787
Fax: (416) 235-6091

Ms Deborah A Jordan-Simpson
Bureau of Chronic Disease Epidemiology
Laboratory Centre for Disease Control
Health and Welfare Canada
Health Protection Building, Rm 5C
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 954-6363
Fax: (613) 952-7767

Ms Jill Kearney
Great Lakes Health Effects Program
Environmental Health Directorate
Health and Welfare Canada
Environmental Health Centre
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-8487
Fax: (613) 954-2486

Dr Renate Kimbrough
Institute for Evaluating Health Risks
1101 Vermont Avenue NW, Suite 608
Washington, DC
20005
Tel: (202) 289-8721
Fax: (202) 289-8530

Dr George H Lambert
Department of Pediatrics
Loyola College
2160 South 1st Avenue
Maywood, Illinois
60153
Tel: (708) 216-5685
Fax: (708) 216-5630

Dr Michael I Luster
Immunotoxicology Group
National Institute of Environmental Health Sciences
National Institutes of Health
PO Box 12233
Research Triangle Park, North Carolina
27709
Tel: (919) 541-4188
Fax: (919) 541-4704

Dr Ian MacNeill
Professor and Chair
Department of Statistical & Actuarial Sciences
University of Western Ontario
London, Ontario
N6A 5B9
Tel: (519) 661-3618
Fax: (519) 661-3813

Ms Laurie Maus
Great Lakes Health Effects Program
Environmental Health Directorate
Health and Welfare Canada
Environmental Health Centre
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-9154
Fax: (613) 954-2486

Mr Yos Mes
Food Research Division
Food Directorate
Health and Welfare Canada
Sir Frederick G Banting Building
3rd Floor East, Rm 301
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-0978
Fax: (613) 957-1907

Ms Melanie Muir
Great Lakes Health Effects Program
Environmental Health Directorate
Health and Welfare Canada
Environmental Health Centre
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 952-8161
Fax: (613) 954-2486

Mr Alan Penn
Project Manager
Environment and Land
Grand Council of the Crees
1 Place Ville Marie, Suite 3438
Montreal, Quebec
H3B 3N6
Tel: (514) 861-5837
Fax: (514) 861-0760

Dr Noel Rose
Department of Immunology
Johns Hopkins University
School of Hygiene & Public Health
615 N Wolfe Street
Baltimore, Maryland
21205
Tel: (301) 955-3459
Fax: (301) 955-0105

Dr Gregory J Sherman
Bureau of Chronic Disease Epidemiology
Laboratory Centre for Disease Control
Health and Welfare Canada
LCDC Building, Rm 28C
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-0843
Fax: (613) 941-2057

Dr Anne Sweeney
College of Human Medicine
Program in Epidemiology
Michigan State University
A206 East Fee Hall
East Lansing, Michigan
48824
Tel: (517) 353-8623
Fax: (517) 336-1130

Dr David Williams
Monitoring and Criteria Division
Environmental Health Directorate
Health and Welfare Canada
Environmental Health Centre, Rm B-33a
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Tel: (613) 957-3126
Fax: (613) 952-9798

Executive Summary

The Great Lakes Health Effects Cohort Study is a multi-phase project designed by Health and Welfare Canada to investigate the relationships between human exposure to contaminants found in the Great Lakes Basin through consumption of contaminated fish and wildlife and the risk of a variety of adverse health effects. Elevated levels of contaminants in the Great Lakes Basin may pose a threat to health, but the precise nature and extent of this risk is unclear. Fish and wildlife exposed to contaminants in the Great Lakes Basin bio-accumulate these substances. People eating large quantities of contaminated foods may have a greater exposure to these pollutants than individuals not consuming them. The intent of this study is to examine the extent and nature of the risk of eating contaminated fish and wildlife and to identify high-risk populations.

Phase I of the Great Lakes Health Effects Cohort Study involved the keypunching of the 1988 Ontario Resident Seasonal Sport Fishing Licences to create a sampling frame for subsequent phases. The Great Lakes Basin Anglers Survey (Phase II) will be used to identify people consuming large quantities of fish and wildlife through a brief questionnaire mailed to a stratified random sample of Ontario residents from the data base. In Phase III of the Great Lakes Health Effects Cohort Study, exposure assessment and epidemiologic studies will be used to identify high-risk populations and to examine the relationship between exposure and specific health effects.

The Workshop on Planning Phase III Studies was organized by Health and Welfare Canada to identify suitable projects for Phase III of the Great Lakes Health Effects Cohort Study. Four subject areas were considered: exposure assessment, reproductive outcomes, childhood development and immunological effects. Experts in these fields from Canada and the United States were invited to participate.

The opening session began with an overview of the Great Lakes Health Effects Program followed by a more detailed outline of the Great Lakes Health Effects Cohort Study, including a summary of the progress to date. Day 2 began with a brief overview of what was expected from each discussion group, followed by group meetings for general discussions of specific subject areas and potential study proposals. Following these meetings, a plenary session was held where each group presented a summary of the issues particular to its area. On Day 3, the groups continued discussions of potential study designs.

Two general concerns raised by Workshop participants were whether the study population would contain a sufficient number of individuals with a "high" exposure to warrant further in-depth studies and whether the exposures would be high enough to be causally related to measurable outcomes.

Overview

Great Lakes Health Effects Program

The Great Lakes Health Effects Program was announced by Health and Welfare Canada in October 1989 to partially meet the requirements of the 1987 Protocol to the 1978 Great Lakes Water Quality Agreement between the United States and Canada. This program is part of the Canadian government's Great Lakes Action Plan that also includes a preservation program and clean-up fund.

The three goals of the Great Lakes Health Effects Program are the following:

- to determine the nature, magnitude, and extent of effects on human health associated with exposure to contaminants (chemical, micro-biological, radiological) from all sources in the Great Lakes Basin;
- to develop and implement strategies to reduce or eliminate risks to human health related to pollution in the Great Lakes Basin; and
- to increase communication and consultation among agencies and the public and provide timely, useful information to foster understanding and appropriate action on health and environmental issues.

Great Lakes Health Effects Cohort Study

The Great Lakes Health Effects Cohort Study is a multi-phase project designed to investigate the relationships between human exposure to contaminants found in the Great Lakes (through the consumption of contaminated fish and wildlife) and a variety of human health endpoints. This study focusses on residents of Ontario who are not of native origin. A separate study is being developed by native communities and the Department to address similar concerns identified by native people in Ontario.

Consumption of Great Lakes fish and wildlife will be used as the primary index of exposure because many contaminants accumulate in the tissues of various aquatic species, and birds and animals that feed on them (e.g. ducks, turtles, etc.).

Phase I: Ontario Resident Seasonal Sport Fishing Licence Cohort

In Phase I, the sampling frame for the study was created by keypunching and editing data from the 1988 Ontario Resident Seasonal Sport Fishing Licences. This process was deemed to be the most feasible method for accessing a large population-based sampling frame of persons who have a higher likelihood of relevant exposure (i.e. consumption of Great Lakes fish and wildlife) than the general population. This data base is intended to provide the basic population from which subsequent studies will be sampled.

Resident sport fishing licences are sold to non-native Ontario residents who are between 18 and 64 years of age. A total of 772,201 licence records were captured. Of these, approximately 750,000 are considered acceptable for use in the Phase II survey, i.e. there is at least a surname, a gender imputed from the given name(s), a date of birth and a complete mailing address with a postal code. Approximately 20% of the licence holders are female.

Phase II: Great Lakes Basin Anglers Survey

The primary objective of Phase II is to identify families at potentially high and low risk of exposure from a sample of the 1988 Ontario Resident Seasonal Sport Fishing Licence File. This will be accomplished by mailing a brief questionnaire to a sample of approximately 50,000 licence holders (selected on sex, age and residential area). Individuals from this sample will then be invited to participate in Phase III exposure assessment and epidemiologic studies.

There are four main objectives to Phase II:

- to collect identifying information on the licence holder and members of his/her household (i.e. basic socio-demographic information, full address);
- to collect basic information on fish consumption (that will serve as a rough index of exposure to guide participant selection for subsequent Phase III studies);
- to obtain a minimal amount of information on potential confounders (e.g. occupational exposures, exposure to cigarette smoke, alcohol consumption, education, household income); and
- to obtain brief information on the health of members of the household.

The questionnaire is intended to be as brief and simple as possible. It is not intended to produce important risk factor information, although various simple descriptive analyses will be possible.

From the Phase II Cohort, sub-populations will be selected for more in-depth study. Passive follow-up of the Phase II cohort by computerized record linkage with administrative files (e.g. hospital admissions, cancer registries and the mortality data base) will also be performed.

A pilot study of a random sample of 1000 licence holders stratified on age (20-34 years or other), sex and residence (Great Lakes county or not) is currently under way, with a report expected by fall 1992.

It is anticipated that the data collection for the main study of approximately 50,000 licence holders will begin in 1992. Address information on the licence holders will be updated by the Ontario Ministry of Transportation by matching the fishing licence records to the Ontario Driver's Licence File.

Phase III Studies

Because the most likely human health effects of long-term, low-level exposure to mixtures of environmental contaminants are subtle, it will be important to measure less severe endpoints. These would include neurobehavioural deficits, growth

abnormalities and immunological effects. More overt outcomes to be measured would include cancer, birth defects, and cause-specific and general mortality.

Subpopulations of individuals and families will be selected from the cohort participating in the Phase II Great Lakes Basin Anglers Survey for more in-depth study. The particular studies constituting Phase III have not yet been finalized; however, they will likely be of two particular types--exposure assessment studies and epidemiologic studies, with some degree of overlap between the two.

The exposure assessment studies will be designed to meet two objectives: 1) to assess the validity of using dietary information on fish and wildlife consumption in the Great Lakes Basin as a measurement of exposure to contaminants found in the Great Lakes, by correlating fish and wildlife consumption patterns with biological tissue burden; and 2) to identify subpopulations at risk of adverse health outcomes, based on the extent of their exposure to the contaminants found in the Great Lakes, for further follow-up epidemiologic studies. The two major sources of data for the exposure assessment studies will be self- or interviewer-administered dietary questionnaires (that will more fully detail fish consumption patterns) and chemical analyses of biological samples such as urine, blood, hair, saliva and breast milk.

The epidemiologic studies of Phase III will involve a series of retrospective and prospective investigations, and will be designed to characterize any causal relationships between consumption of Great Lakes fish and wildlife and a wide spectrum of health outcomes. Based on the scientific data currently available, the endpoints most likely to be sensitive to Great Lakes pollutants include reproductive, child developmental and immunological effects.

Examples of other endpoints that could be studied in adults include effects on peripheral nerve function, metabolic function and enzyme induction; arthritis; disturbances of liver function; skin and ocular manifestations; effects on hemoglobin, hematocrit, white and red cell counts, and differential and platelet counts; effects on blood chemistries; neuropsychiatric complaints; adrenal cortical or medullary changes; thyroid and pituitary hormone response; and restrictions in lung capacity. The cohort would also be suitable for measuring DNA adducts to correlate exposure with the development of DNA lesions that may be predictive of cancer or other disease outcomes.

The Workshop Objectives

The Workshop was organized to facilitate discussion of possible study designs for Phase III of the Great Lakes Health Effects Cohort Study. Based on the limited available scientific data, four areas were suggested by the organizers for possible research studies: exposure assessment, reproductive outcomes, child development and immunological effects. Workshop participants were asked to prioritize these topics or suggest alternatives, and to propose suitable research projects detailing design, feasibility and cost.

In the preliminary discussion, each subject area group was asked to identify appropriate human exposure parameters and health effects for study, the most suitable methods for measuring these health parameters and the potential limitations of studies of these health parameters.

For each project proposed, the groups were asked to provide details on the following points: the study population, including definition, sampling methods and sample size; design; data collection methods; measurements of endpoints, exposure variables and confounders; statistical models; feasibility, including costs, specialized equipment and personnel required, respondent burden and length of study; and conclusions and recommendations, including a priority rating.

Reports from the Four Discussion Groups

Exposure Assessment

Chair: **Brian Bush**
Rapporteur: **Jill Kearney**

Group Members: Henry Anderson
Thomas Clarkson
Bob Hills
Al Johnson
George Lambert
Yos Mes
Ian MacNeill
David Williams

Any studies should focus on persons consuming fish from Lake Ontario, since contaminant levels are higher there. In Lake Ontario, organochlorines are the primary persistent contaminants of concern; in inland lakes, methylmercury (MeHg) is more of a concern. Time of year can affect contaminant levels in fish at a particular location because of fish migration within the Great Lakes ecosystem.

Questionnaire

The purpose of each question should be determined beforehand and a detailed protocol established to indicate how the data will be tabulated and scored. (It was noted that data from 80% of the questions on the Michigan questionnaire have yet to be included in analysis.)

A detailed questionnaire should include questions on how fish consumed by household members was prepared, since the method of preparation appears to affect contaminant levels. Some people consume no sport fish but do consume large amounts of commercial fish containing levels of contaminants just below the guidelines; hence, a question should address commercial fish consumption. A screening questionnaire should be implemented first, followed by contaminant analysis in tissues/fluids of all people consuming over 26 sport fish meals per year, especially from contaminated areas. The use of diet diaries should be considered because the 12-month recall of fish consumption, etc. may produce unreliable data.

Study Populations

It was pointed out that some high-risk anglers (defined on the basis of consumption of large amounts of fish) may not have purchased a licence, so would not be included in the study. Examples of such persons might include subsistence consumers, members of certain ethnic groups and commercial fishermen. Consequently, other methods may be necessary to access these persons. For example, the sample of fishing licence holders could be augmented with participant lists from salmon fishing derbies on Lake Ontario and Lake Huron (for control group). Approximately 16% of the Lake Ontario entrants appeared to be at risk.

Al Johnson estimated that 10-12% of fishermen consume fish more than once a week. A similar estimate was given by Brian Bush; however, we might see less frequent consumption in the Great Lakes Basin because of recommendations in the

Ontario Guide to Sport Fishing.

Non-respondents

Characterizing non-respondents is important in assessing the validity of the results of a study. It is well documented that persons who refuse to participate in a study often differ from those who do participate, and sometimes the characteristics by which they differ can affect the variables being measured in the study.

A response rate of 60-65% is hoped for; however, it was noted that the US Centers for Disease Control will not complete a study if the response rate is less than 70%. This raises the question of what level of response should be considered acceptable.

Control Group

The baseline levels of some of the endpoints discussed are not known in the general population. Another question that needs to be examined is whether heavy fish eaters differ from other populations in ways other than fish consumption.

Tissues/Contaminants

Breast Milk

National data on breast milk composition will be useful for comparison purposes. There are problems in getting representative samples since lipid levels and contaminant levels change during a feeding. For studies in the Netherlands, the mother empties the breast, then a sample is taken. A total of 80-100 mL of milk is needed for testing.

Because *in utero* exposure may be more important than exposure through breast milk, cord blood levels may be needed as well. Another consideration is that women who breast-feed may be different in ways that might affect health outcomes of their children from women who do not.

Urine

Urine is not a good medium for the testing of MeHg. As well, the methodology for quantifying PCBs in urine is not well established. Brian Bush indicated that he is investigating better techniques for urine sampling and analysis.

Placenta

Not much work has been done with this tissue to date, due to logistical problems.

Hair

Hair is a particularly good medium for testing MeHg levels over time. Dr Clarkson has had experience with it in the Seychelles Islands. One centimetre represents about one month's growth; by cutting the hair in sections, one therefore gets a measure of historical exposure. The cost of analysis is about $10 per sample.

The dominant risk of MeHg exposure is through prenatal exposure. MeHg levels are generally low in fish from the Great Lakes but higher levels are found in the inland lakes. This marker may be a good indicator of consumption of fish contaminated by MeHg.

Caffeine Breath Test

The caffeine breath test is performed by George Lambert's lab to monitor biological effects as well as body burden

and susceptibility. This non-invasive test is contaminant-specific and can be an indicator of biological activity due to exposure.

For this test, a person drinks a cup of coffee or cola containing C_{13}-labelled caffeine (labelled at 3rd methyl position) and two hours later a breath sample is measured for the ratio of C_{12} to C_{13} in the CO_2 exhaled, as an indicator of activity of the P450 enzyme system. A physician or nurse must be present for this test.

It is not known if the caffeine breath test is effective as a measure of PCB exposure but it might be useful for PBB. The results of this test are affected by dibenzofuran, which causes a four- to five-fold increase in activity, and by smoking, which causes a two- to three-fold increase in activity. This test costs approximately $70-$200 (US).

Serum

The methods of measuring substances in blood serum are reasonably well established and not too invasive, but there is no national data base for comparison. With PCBs, one can look at congeners to develop a fingerprint of sources of contaminants. Fatty unsaturated acids may be an indicator of fish consumption. Composite samples can be used for determining "unknowns," e.g. PAHs and dioxins/furans. Less blood is needed when levels of contaminants are high but 10 cc would be required for detection of organochlorines, 5 cc for a metal screen and 10 cc for a composite screen. A sample should also be obtained to add to a blood bank for archiving purposes.

Other Issues

The Group did not discuss other issues such as changes in body burden over time, partitioning of contaminants within human tissues and factors affecting the release of contaminants from storage in fat or other tissues, etc.

Overall Methods

Considerable concern was expressed over the potential lack of sufficient numbers of people for examining health effects and contaminant links. It is important to first establish the range of exposure that exists in the population and to have an idea of the numbers of people who are highly exposed *before* doing effects studies. It was suggested that this study should be co-ordinated with the native peoples study.

Proposed Study

Title

Assessment of Pollutant Profiles in Human Tissue/Fluids of a Population of Fish Consumers

Study Objectives

The objectives would be to identify a population of heavy fish-consumers and to determine their pollutant profiles in selected tissues/fluids.

Study Population

The study population would comprise Ontario residents holding fish licences, with oversampling of females and oversampling in areas near Lake Ontario (e.g. southern Ontario).

Additional populations should be sampled in an attempt to improve the efficiency of identifying high-level fish consumers. Suggested additions are participants in the Lake Ontario salmon fishing derby (15,000 entrants from 1990), subsistence fishermen (could attempt to identify at community level) and commercial fishermen (names possibly available from Department of Fisheries and Oceans).

Design

It would be important to co-ordinate this study with the native peoples study. The stratified sample design is described above. It would also be useful to keep samples identified separately to be able to apply statistics to general populations.

Data Collection

1) Sample with present questionnaire plus additional question asking for participants' willingness to donate hair, blood and urine for contaminant analysis.

2) Develop index of consumption of contaminated fish and identify people at the highest level.

3) Sample hair, blood and urine among those at the highest consumption level and among a suitable control group (avoid people with occupational exposure); also administer a detailed diet questionnaire. Sample as many people as possible, at least 100-200.

4) Analyze fluids/tissues for metals and organochlorines, described below.

Endpoints

Specimens would be required as follows:

1) Hair, to test for MeHg ($10 per cm sample).

2) Blood/serum, after 48-hour fish meal fast; no other food consumed for eight hours.

   The blood would be tested for various contaminants, as follows:

   a) A 10 cc sample would be required to test for chlorinated hydrocarbons including congener-specific PCBs ($800 for analysis).

   b) A 5 cc sample would be needed to test for metals screened by ICP ($20 US).

   c) A 10 cc sample would be required to test for composites, including organochlorine screen, PAHs, dioxins/furans and unknown organochlorine compounds.

      Composites would be created by pooling samples from participants of the same sex, smoking habits and fish consumption patterns.

   d) As much blood as possible would be desirable for freezing/banking.

      Total blood needed: at least four 10 cc tubes, up to 100 cc, depending on feasibility.

3) Urine--could possibly collect and freeze instead of serum, but this would need to be examined further.

4) Caffeine breath test, to measure biologic effects on liver enzyme system (takes two hours, costs $40-$200 US).

Exposure Variables

Fish consumption would be assessed through a diet questionnaire. Questions would be asked on past and present consumption, species, size, location and quantity.

Confounders

Questions to determine sex, smoking habits, age, medication taken, health, parity, lactation, socio-economic status, occupational exposure and other dietary factors should be included.

Statistical Analyses

The analysis would examine the relationship between reported fish consumption and contaminant levels. It would be essential to assess different summaries of reported fish consumption according to their ability to predict contaminant levels. The distribution of contaminant levels ("high","low" and "none") among study participants would be reviewed and assessed in terms of its adequacy for discerning health effects in later studies.

Feasibility

Subjects could be brought to central study centres for samples to be obtained.

Conclusions and Recommendations

Priority rating: 3, strongly recommended

It is essential that this work be completed to determine the feasibility of future health studies. The identification of the range of exposure that exists in the population and the number of people who are highly exposed needs to occur before one can examine the links between consumption of contaminated sport-caught fish and its effects on human health.

Good quality assurance and quality control are essential. The Michigan questionnaire could be used as a model for the detailed dietary questionnaire.

Reproductive Outcomes

Chair: **John Frank**
Rapporteur: **Tye Arbuckle**

Group Members: Deedee Eisenberg
Ed Fitzgerald
Melanie Muir
Alan Penn
Anne Sweeney

The Group discussed potential reproductive outcomes that could be studied. They then evaluated the most feasible outcomes in terms of evidence for biological plausibility, independent ascertainment of endpoints (as a validity check), power, confounder control, study population acceptance, feasibility and ethical considerations.

Potential Reproductive Outcomes

Spontaneous Abortions

Because spontaneous abortions are relatively common, studies of this outcome would have more power than rarer endpoints such as birth defects.

1) Early pregnancy loss

Use of a urine model (beta HCG) to detect early pregnancy loss (EPL) was discussed. This process involves collecting a morning void for the first three consecutive days of bleeding in each menstrual cycle. In addition to accurately measuring EPL, this model can help document person-months of "conception-risk" exposure. Each test costs approximately $2, or $80 per woman per year. The average annual birth rate in the US for women of reproductive age is 7% and beta HCG cohort studies have found a 10% pregnancy rate per year for women of reproductive age (excluding induced abortions). Based on a normal rate of EPL of 3 per 10 conceptions, for a relative risk (RR) of 2 and exposure prevalence of 20%, one would need 900 women per group followed for one year (or 300 women for three years) at alpha=0.05 and beta=0.2. The interpretations of EPL data were discussed. Current data suggest that this outcome may be associated with a higher rate of fertility, as women with a higher rate of EPL also seem to have a higher rate of successful pregnancies. As well, much of the work to date has focussed on the assay and there is some concern that the populations on which these studies have been based may be biased. Little is known about the confounders of this outcome.

Any study of EPL would have to be piloted in the target communities to determine its acceptability; feedback methodologies would have to be developed to encourage continued participation. A study of this outcome could be combined with time to pregnancy, but very accurate observation of person-months of "conception-risk" exposure (including details of contraception compliance) would be needed.

2) Self-reported spontaneous abortions

The Group expressed concern that a woman's level of awareness about her pregnancy is probably related to socio-economic status (SES), and game/sport fish consumers might be of lower SES. This could introduce differential bias to the study (i.e. fish consumers might underreport spontaneous abortions).

Time to Pregnancy

Time to pregnancy was felt to be a useful indicator of environmental influences on reproductive performance. Because this outcome is continuous, the sample size required would not be prohibitive. Survival analysis techniques as applied to this outcome and to spontaneous abortions were discussed. Cox regression models have been used successfully to analyze this kind of data.

Birthweight

The benefits of this outcome are that it is a separate effect from postnatal exposure (e.g. from breast-feeding or foods) and investigations of this outcome would generally be well accepted by the study population and ethics committees.

To increase the power of the study, birthweight should be considered as a continuous variable. In addition, there is some evidence that maternal PCB exposure may reduce birthweight (i.e. shift the distribution) but not to the extent of causing a major increase in the frequency of "low birthweight" (i.e. <2500 grams). Birthweight should be considered with gestational age (i.e. weight for gestational age must be analyzed as well as prematurity).

This outcome would be appropriate for a cohort study of an obstetric population as there are a number of factors influencing birthweight that can only be obtained from obstetric records (e.g. maternal weight gain). Although Ontario has a heterogeneous health system, getting access to records from private physicians does not seem feasible.

A major problem with the data reported on routine birth records is the unreliability of information on gestational age. Accurate information (based on date of last menstrual period and/or ultrasound or neonatal assessment when the dates are uncertain) would be required.

Birth Defects

Individual birth defects were considered to be too rare to be examined singly and "total birth defects" was rejected as an outcome by the Group because the inclusion of non-clinically significant birth defects would result in misclassification, and dilution of the observed effect. The Group decided that it would be better to study total major birth defects as an outcome (the exact definition would need to be established). As well, one could look for a clustering of particular birth defects in a highly exposed population (i.e. rare syndromes).

Birth defects are probably the only reproductive outcome that could be relatively accurately ascertained with existing records, i.e. the Canadian Congenital Anomalies Surveillance System. However, important confounder information would have to be obtained from obstetric records and/or self-reported data, such as a history of defects in prior births (e.g. neural tube defects). This outcome would be biologically plausible given the toxicity of a number of the contaminants found in the Great Lakes Basin. Identifying the important confounders for heterogeneous outcomes such as these may be difficult.

Acceptance by the study population and ethics committees was not considered to be a problem.

Menstrual Problems

This was briefly mentioned as a possible

outcome. Obtaining menstrual diaries for at least one year would be required, as there is considerable variability in cycle length and number of bleeding days for any given woman. Few epidemiologists would recommend studying these outcomes since measurement noise and range of effects of unknown confounders are daunting.

Sperm/Semen Analyses

There is scientific evidence that chemical exposures can cause male infertility (i.e. there is biological plausibility). More work needs to be done to characterize those changes in sperm/semen parameters that are clinically significant. Studies of this outcome are not well accepted by the male population. There could also be an ethical problem, as this is a screening tool that can result in labelling of individuals ("infertile"), many of whom cannot be successfully treated.

Contaminant Levels in Fallopian Fluids

This new research area was briefly discussed. Selection bias would probably be a major problem since this fluid is sampled from unique patient populations (e.g. the infertile).

Perinatal Mortality

This outcome was considered to have poor sensitivity and low power.

Exposure Issues

A considerable amount of time was spent discussing exposure issues. The consensus was that these issues must be resolved before any reproductive studies can be undertaken.

Exposure needs to be carefully characterized and validated. Biological tissue burdens need to be characterized in relation to age, number of offspring, breast-feeding (as this is a means of excreting some chemicals), sex and number of meals. The Group felt that it would be better to define exposure as a continuous rather than as a dichotomous variable.

Exposure assessment studies should evaluate the different ways of weighting past exposures (for example, snapshot and dietary history) and look at gradients in risk for different measures of exposure. It would be inappropriate to restrict the analyses to one measure of exposure, because the pharmacokinetic mechanisms are poorly understood for most contaminants, and the effects of the presence of mixtures of chemicals are even less well known.

Possible tissues for biological sampling were discussed. For example, fat samples from laparotomy would have some merit for dioxin and furan levels, and placental tissue might be useful as a biological marker of exposure (enzyme induction). However, more feasibility work would need to be done. As there is considerable measurement noise in body tissue level assays (for example, non-fasting versus fasting serum), a compound-by-compound review is required to choose the appropriate biological tissue and optimum conditions of sampling.

There is much uncertainty regarding a biological effect-producing dose. The minimal difference between the high and low exposure-level groups that would permit an analytical epidemiologic study for any outcome would need to be defined. If the exposure range of the toxicant(s) of the cohort were within that of the general population, then the utility of conducting epidemiologic studies should be closely examined. This presupposes that the data on

toxicant levels in biological tissues are complete and accurate for all contaminants found in Great Lakes fish; at this time the Group was doubtful that this is the case. In addition, this provision does not take into account any synergistic effects of the mixtures of toxicants found in Great Lakes fish and wildlife. However, as the analytical methods are not as well developed and complete as the Group would like, it might be preferable to examine this issue from the "public health" perspective, i.e. Does eating large amounts of contaminated fish per se (from the Great Lakes) cause adverse or, perhaps, beneficial health effects?

Issues of Compliance

The discussion also focussed on obtaining adequate compliance in epidemiologic studies of Great Lakes contaminants. The importance of an appropriate, informative and educational package that could be presented to the study population was stressed. Benefits and incentives relevant to the target population should be thoroughly explored through discussions with the study community.

Proposed Study Designs

The main question to be answered is Are exposed populations at increased risk of the main adverse reproductive outcomes at "current levels of exposure," as estimated by sport fish consumption patterns and relevant tissue measurements of each toxicant?

Three designs were presented for examining this question.

Proposal 1: Prospective Cohort Study

This design would be very expensive (over one million dollars) and could have some major feasibility problems (even if preceded by time-consuming pilot studies). The cohort study population would be defined according to the following grid:

Relevant tissue measure of each contaminant		Sport Fish Consumption	
		Zero	(Med)* High
	High	Other sources - other fish - foods - reporting error	"Truly Exposed"
	(Med)*	"Truly Unexposed"	"Exposed to unmeasured toxicants"
	Low	- assay error	- assay error

* Useful for "dose-response curve" testing

Depending on availability, one would need approximately 1000 couple-years of pregnancy exposure per cell (assuming an RR of 2, and that 30-50% of conceptions are lost). The population would be an "inception cohort" of 4000 couple-years of pregnancy exposure (maximally nulliparous, including some from selected contraceptive failures as these can "account for" half of all pregnancies). Baseline confounder information would be needed on all couples. These couples would be followed prospectively, with evaluation of the following outcomes:

a) Early pregnancy losses

Early pregnancy losses would be determined through beta HCG assays from first morning voids for the first three days per bleeding cycle. Patient feedback on a timely and regular schedule would be required. This may pose an ethical problem of labelling people (i.e. those with *low* loss rates). Participants could be offered specialized, continuing care to

identify and treat the few curable causes.

b) Time to pregnancy

Following the cohort over time might result in 800 x 4 births (live births and still births) for each 1000 couple-years of follow-up. Benefits to the patient could include early referral for fertility work-up if no conceptions (or EPL) occurred in the first year.

c) Sperm indices

Study of this outcome would require lab expertise and additional methodological work to select appropriate indices.

d) Birthweight/gestational/age/perinatal outcomes

The index births could be referred to the child development cohort study. The cost of specialized follow-up care would be high; however, this design offers excellent potential for confounder control in this and later studies.

Proposal 2: Nested Case-control Studies

Proposal 2 is a nested case-control study within the Phase II cohort. This design maximizes power due to the high prevalence of exposed persons in the cohort.

One of the possible case-control studies is a record linkage of the cohort to the Canadian Congenital Anomalies Surveillance System. This would be a "quick and dirty" study where the amount of covariate/ confounder information available on the surveillance system would be scarce. The linkage could be done simply to see if there were any effects. If no effects were observed, then adjusting for confounders would not be necessary in the first year of the exploratory study.

Another study would examine low birthweight/small-for-gestational age as a dichotomous outcome. This method would not use birthweight on a continuous scale, so a lot of useful data would be lost. Data on many of the confounders of low birthweight would be missing because such information is not routinely collected in birth records (e.g. smoking, maternal weight gain, education, etc.).

A third study would examine diagnosed cases of infertility. This would be a biased sample because people who use infertility clinics are not representative of the general population of infertile couples.

Proposal 3: Full Modelling of Tissue Levels

Baseline and subsequent tissue levels of toxicants (e.g. PCB) could be collected over a period of time against various X_is such as various fish doses, other foods, age, sex, parity, lactation, recent weight loss, etc. A possible confounder could arise from the fact that other "uncommon" foods that may be contaminated are not precisely measured by nutritional epidemiologists. Many kinds of foods require more than 21 days of prospective dietary history to be reliable and reduce measurement variance, but this would be demanding for study participants. It might be useful to examine pregnant and lactating women to see how levels (e.g. in breast milk) change as they lactate and lose weight (i.e. as they mobilize stores of contaminants).

Proposal 4: Cross-sectional Study

A cross-sectional study would establish baseline levels and relate them to various factors as listed above. This kind of study is plagued by numerous threats to the validity of causal inferences, but was the most

economical design proposed by the Group.

Proposal 5: Exposure Validation Study

The Group felt that they could not recommend proceeding with reproductive studies until appropriate exposure validation studies had been done. As a result, the remaining time was spent outlining approaches to address this issue that could be combined with a reproductive study.

a) Toxicant specification

The fish contaminant data need to be reviewed to determine if there are any correlations between toxicants found in the same species, locations and size of fish. It would also need to be determined if one or two toxicants can act as proxies for others. For example, Is total mercury a good proxy for exposure to lipophilics such as PCBs and other organochlorines? Levels in both sport fish and commercial fish would need to be reviewed, as well as correlations in their consumption patterns. Finally, other sources of human intake would need to be identified for each of the toxicants. The appropriate body tissues would need to be identified for the toxicants of interest.

b) Dietary questionnaire cross-validation

The method of study population selection would need to be reviewed. Sampling weights/numbers could be selected based on Phase II fish exposure categories, age and gender. Young couples could be targeted, especially if this were done in collaboration with an early reproductive outcome study. Sample size determinations for this kind of study would be complicated and require the expertise of a statistician.

*i) **Prospective study***

The Group suggested collecting dietary diaries from the study population a number of times over a year (the number of days would depend on the budget and acceptability of the project). Consumption information on sport fish, other fish, game and other food sources of contaminants would also be collected.

*ii) **Post-year recall of eating rates/patterns***

After some predetermined interval, the recall of these individuals could be tested by retrospectively examining reported frequencies and patterns of fish consumption for the same time period. There may be a risk of the "Hawthorne effect" of diary-keeping on recall.

*iii) **Monitoring of fish contaminants***

Lab measurements could be done on samples of fish caught for consumption by the study population. Monetary incentives for samples could be offered.

*iv) **Biological monitoring of tissue levels***

The appropriate tissues could be analyzed for specific contaminants; for example, hair cutting over the one-year period (for mercury) and nail clippings (for selenium). The collection of these biological samples should be relatively well accepted by the study population. If more invasive tissue sampling were required, then this analysis should

be done on a representative subsample of the study population.

v) ***Early reproductive outcome study***

Sperm/semen indices, early pregnancy loss, and time to pregnancy would be appropriate endpoints to study given this prospective design. Ideally, daily information on intercourse frequency and use of contraceptive methods should also be collected in diary format. The feasibility and acceptance of such a study would have to be tested in a target community.

Child Development

Chair: **Joseph Jacobson**
Rapporteur: **Gregory J Sherman**

Group Members: Kim Dietrich
Peter Fried
Frank Innes

The immediate reaction of a majority of the Group members was that the Phase II Survey, as designed, would not provide enough justification to proceed with the type of Phase III studies that might be contemplated in the area of child development.

Child development studies are expensive, labour intensive and difficult. Indeed, they are likely among the most difficult studies that might be undertaken in Phase III because of the exhaustive nature of the repetitive testing required and the extreme subtlety of the endpoints. It is necessary, therefore, to first ensure that the cohort (Phase II) actually contains sufficient high-exposure households with measurable outcomes. It was considered that a bridging step (referred to as "Phase IIIA") is necessary to augment the Phase II survey results vis à vis detailed child development work. This bridge would serve as a "GO/NO GO" decision point for future work.

In general, Phase IIIA is seen as an additional survey concentrating on households of potentially high exposure as identified in Phase II but with a detailed, interviewer-administered questionnaire and the collection of biological samples.

Although Phase IIIA would take another year and cost as much as Phase II, it is felt that it would provide incontrovertible evidence for Phase III child development studies (or not).

There was general agreement that the nature of the discussion was not what anyone had anticipated; rather, it was a conviction simultaneously and separately arrived at during the introductory remarks.

Proposed Study "Phase IIIA"

Title

Identification/Characterization of Households at Greatest Potential Risk for Child Development Problems

Study Objectives

To confirm that the Phase II cohort contains sufficient high-exposure (Great Lakes fish consumption) households with measurable outcomes to support Phase III child development studies.

Study Hypothesis

Not addressed by the Group.

Study Population

The study population would be female adults of reproductive age in households reporting high levels of Great Lakes fish consumption as measured, for example, by Phase II survey question #4. The sampling approach cannot be determined until the results of Phase II are known. The sample size has not been determined. A pool of fewer than about 1000 would be cause for concern.

Design, Data Collection

Data collection would be conducted through face-to-face interviews (for information on potential confounders and breast-feeding practices), physical measurements on women and children, a simple developmental screening questionnaire (to be specified later), *detailed* fish consumption information and biological samples on the mothers (probably blood, possibly other tissues).

Measurements

No "endpoints" per se would be measured. Measurements would be obtained as decided with the questionnaire. Fish consumption information can be partially validated with biological measurements.

For exposure variables, see ***Design, Data Collection*** above.

To study possible confounders, data should be collected on educational history, socio-economic status, tobacco use and occupational exposure history (all in more detail than Phase II), and physical measurements should be taken on the biological parents. All information would be self-reported but reliability could be partially checked against responses given in Phase II. Validity could be assessed by checking against other data sources (e.g. income tax records, census records).

Statistical Analyses

Statistical analyses appropriate to survey data would be conducted. As outcomes are not known, "models" in the sense used in the project outline would not be appropriate.

Feasibility

Costs were not estimated but would be on the order of $350 per household. The main determinants of cost would be the number of households reporting high consumption from Phase II and the variety of biological samples taken.

Apart from the usual office and computer equipment, storage and laboratory facilities for the biological samples would be required.

Survey sampling and design, psychometric, biostatistical, data management, biological sample handling, storage and analysis expertise would be required.

The respondent burden would be much heavier than in Phase II. The questionnaire would be much longer, and more probing and biological samples would be requested. The overall response to the total package would probably not be higher than 20-25%.

This study would require 18 months of full-time work for 1.5 persons.

Conclusions and Recommendations

Priority rating: 3, strongly recommended, provided that child development studies were undertaken in Phase III

It was felt that this study would be necessary to provide the justification for Phase III child development studies. Such a survey is feasible although it would be expensive and would delay Phase III in this area of investigation for at least 1.5 years.

Immunological Effects

Chair: **Michael I Luster**
Rapporteur: **Deborah A Jordan-Simpson**

Group Members: Bernard Brodeur
Mary Hovinga
Renate Kimbrough
Laurie Maus
Noel Rose

The suggested purpose of Phase II is to identify the heavily exposed group. Therefore, the Phase II survey should only look at fish consumption patterns and confounders (e.g. age, sex, lifestyle). The questions on health (diseases) should be removed because of creating a possible bias. Bias would arise if those people who responded to the questionnaire also had a particular interest in their health not characteristic of the total population. The question on smoking should be expanded since current results in other studies show that level of smoking is the primary predictor of low natural killer cells.

The suggested purpose of Phase III is to determine if consumption is predictive of contaminant levels. Exposure assessments could be obtained through a detailed health questionnaire and body burden determination (blood samples). The overall design protocol for this phase would be developed based on the results of Phase II. The results of the exposure assessment would determine whether further studies were feasible, i.e. whether there were enough people in the exposed and unexposed groups. The questionnaire would ask about physician-diagnosed asthma, rheumatoid arthritis, increase in the rate of infections or prolonged infections. (Note: A verification that the appropriate common names were being used for the various diseases would be required). As well, the detailed health questionnaire would need to probe for additional multiple confounding factors (e.g. use of steroids, level of stress).

Phase IV may include Proposal 2 (outlined below), depending on the outcomes of Phase III.

Immunotoxicity would be indicated by the presence of any of the following three conditions: immunodeficiency (increase in infections or duration of infection, or cancer), hypersensitivity (contact or asthma) and autoimmunity (arthritis).

Proposed Study 1

Title

Hospital Morbidity Patterns, from 1975 to the Present, among a Cohort of 1988 Ontario Anglers and Their Families

Study Objectives

1) To provide baseline data on the prevalence of chronic diseases (specifically, immunotoxicity with increased hypersensitivity, immunodeficiency, and/or autoimmune diseases) in the population.

2) To determine whether there is an effect on the prevalence of chronic diseases (specifically, immunotoxicity with increased hypersensitivity, immunodeficiency and/or autoimmune diseases) from high levels of fish consumption.

Study Population

The study population would be the 50,000 people identified in Phase II of the cohort study. The methodology for selecting the study population and the definition of the groups would be the same as that defined for the cohort in Phase II.

Design

Prospective/retrospective cohort study.

Data Collection Methods

The cohort of 50,000 individuals would be linked to the Ontario hospital morbidity file for the years 1975 to the present.

After the linked file was created, exposures of these individuals would be studied (based on the levels established in Phase III).

Measurements

The endpoints would be hospital admission and discharge diagnoses.

Variables to be examined as possible confounders would include age, sex, smoking and drinking. (As Michigan fish eaters smoked and drank more than the general population, it has been suggested that they were greater "risk takers.")

The exposure variables would include fish consumption and/or body burden (measured in Phase III).

Statistical Analyses

Not addressed by the Group.

Feasibility

Costs

Preprocess hospital morbidity file for linkage:	$300,000
Record linkage:	70,000
Analysis:	50,000
Total:	**$420,000**

Equipment required

Mainframe computer facilities
Microcomputer facilities
Statistical software packages

Technical expertise

Record linkage

Respondent burden

None, since administrative records would be used.

Estimated length of study

Preprocess file:	1.0 year
Record linkage:	0.9 year
Analysis:	0.6 year (preliminary)
Total:	**2.5 years**

(preliminary analysis only)

Conclusions and Recommendations

Priority rating: 3, strongly recommended

The feasibility of the study is dependent on acquiring a hospital morbidity file with personal identifiers to allow the record linkage to be carried out. This data base would provide baseline data on the prevalence of diseases in the population.

Proposed Study 2

***Part A:* Immune Response of Children Who Are in Families of High Consumers of Sport-Caught Fish**

Study Objectives

To compare the primary immunological response to an antigen, i.e. Hemophilus influenza type b (Hib) vaccine among young children in families with varying degrees of exposure to contaminated Great Lakes fish.

Study Population

The study population would be children 18-24 months of age who have received Hib vaccine and whose families have had either very low or very high levels of consumption of Great Lakes fish. Approximately one- to two-log differences in exposure would be required; this level is based on animal studies and the fact that the immune system parameters are variable. Exposure would be to a mixture of persistent toxic chemicals, e.g. organochlorines and heavy metals. The sample size would depend on the World Health Organization guidelines defining the baseline normal clinical values of contaminants present in children. We estimate that 300 children would be needed.

Design

Cross-sectional.

Data Collection

A questionnaire surveying the child's health, height, weight and whether he/she attends daycare would be administered. Questions would address maternal smoking and alcohol consumption at the time of testing and whether the mother is/was breast-feeding (and for how long). Blood samples would be collected prior to and after administration of the Hib vaccine. The first sample would obtain 0.5 mL via heel prick. Seven to 10 days after the vaccination, another heel prick for 0.5 mL of blood would be taken. An immunoassay would be taken from the samples.

Measurements

Blood test for IgM and IgG antibodies to polyribosyl phosphate-diphtheria.

Statistical Analyses

Not addressed by the Group.

Feasibility

Approximately $5 per dose of the vaccine, and $35 per test, i.e. approximately $75 per child.

Conclusions and Recommendations

Priority rating: 1, recommended with some reservations

The difference in relative exposures between the low- and high-exposure groups would need to be in the magnitude of one to two logs. Major problems for this study design are the cost and the lack of historical incidence data for the outcome. Therefore, the control population would be very important.

***Part B:* Immune Response of Adults Who Are High Consumers of Sport-Caught Fish**

Study Objectives

To measure the secondary response to

tetanus vaccine and the primary response to influenza vaccine.

Study Population

The study population would be adults who have received a high or low level of exposure to Great Lakes contaminated fish (approximately one- to two-log differences in exposure). Contaminants would include persistent toxic chemicals such as organochlorines and heavy metals.

Design

Cross-sectional.

Data Collection

A total of 300-400 volunteers would be recruited to receive tetanus and influenza vaccines. Blood samples would be taken just before administering the vaccination, and at 10 and 20 days after the vaccination. Information to study potential confounders would have been obtained in the Phase III questionnaire.

Measurements

A skin test and blood test for cellular and immunoglobulin responses to the tetanus and influenza vaccines would be carried out.

Statistical Analyses

Not addressed by the Group.

Feasibility

The cost would be approximately $100 per person for the testing.

Conclusions and Recommendations

Priority rating: 1, recommended with some reservations

The difference in relative exposures between the low- and high- exposure groups would need to be in the magnitude of one to two logs. Major problems for this study design are the cost and the lack of historical incidence data for the outcomes. Again, the control population would be important.

Postlude

Changes to the Study Design of Phase II of the Great Lakes Health Effects Cohort Study

The two concerns raised most frequently by the participants at the Workshop were these:

- Will the study population contain a sufficient number of individuals with a "high" exposure to warrant further in-depth studies? and

- Will the exposure levels be high enough to observe a cause-effect relationship with measurable outcomes?

These concerns have been addressed by the steering committee of the cohort study, and modifications to the overall design, time frame and survey instrument have been implemented. The initial pilot study of 1000 licence holders from across the province has been completed. A second, larger pilot study (2000 licence holders from each of two communities) is currently under way. It is expected that the second pilot population will be large enough to draw a sample for a pilot exposure assessment study planned for 1992.

It is assumed that the expanded pilot study will identify approximately 100 individuals as frequent fish consumers (i.e. eating at least one meal of sport-caught fish every two weeks). The pilot exposure assessment study will measure fish contaminant levels in blood, urine and hair and attempt to correlate these with dietary histories. A decision on the feasibility of the main Phase II study will be made after the results of the pilot exposure assessment study have been evaluated.

Maladies chroniques au Canada

ISSN-0228-8702
Supplément au Volume 12, N° 6
novembre-décembre 1991

Compte rendu de l'Atelier de planification des études de la phase III -- Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs

Ottawa (Ontario)
12-13 mars 1991

Santé et Bien-être social Canada
Health and Welfare Canada

Canada

papier recyclé à 50 %

Compte rendu de l'Atelier de planification des études de la phase III -- Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs

Ottawa (Ontario)
12-13 mars 1991

Organisé par le
Laboratoire de lutte contre la maladie
et la
Direction d'hygiène du milieu
Direction générale de la protection de la santé
Santé et Bien-être social Canada

Table des matières

Liste de participants v

Sommaire 1

Vue d'ensemble 2

Le Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé 2

Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs 2

Objectifs de l'atelier 5

Rapports des quatre groupes de travail 6

Évaluation de l'exposition 6
Président : Brian Bush
Secrétaire : Jill Kearney

Effets sur la reproduction 12
Président : John Frank
Secrétaire : Tye Arbuckle

Développement de l'enfant 20
Président : Joseph Jacobson
Secrétaire : Gregory J. Sherman

Effets immunologiques 23
Président : Michael I. Luster
Secrétaire : Deborah A. Jordan-Simpson

Épilogue 27

Modifications du protocole de la phase II de l'Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs 27

Liste de participants

Mr Henry Anderson
Wisconsin Division of Health
Section EDCE
PO 309
Madison, Wisconsin
53701-0309
Téléphone : (608) 266-1253
Télécopieur : (608) 267-3696

M^me^ Tye Arbuckle
Bureau de l'épidémiologie des maladies chroniques
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé et Bien-être social Canada
Immeuble LLCM
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 941-1287
Télécopieur : (613) 941-2057

D^r^ Bernard Brodeur
Chef intérimaire
Laboratoire national d'immunologie
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé et Bien-être social Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-0179
Télécopieur : (613) 952-7767

Dr Brian Bush
New York State Department of Health
Wadsworth Laboratories
Albany, New York
12201-0509
Téléphone : (518) 473-7582
Télécopieur : (518) 474-8590

Dr Thomas W Clarkson
Professor and Chair
Environmental Sciences Center
University of Rochester
School of Medicine
Rochester, New York
14642
Téléphone : (716) 275-3911
Télécopieur : (716) 275-6007

Dr Kim Dietrich
Associate Professor
University of Cincinnati Medical Center
College of Medicine
Cincinnati, Ohio
45267-0056
Téléphone : (513) 558-0531
Télécopieur : (513) 558-4838

Dr Deedee Eisenberg
Department of Epidemiology
SC-36
University of Washington
Seattle, Washington
98195
Téléphone : (206) 523-4248
Télécopieur : (206) 543-8525

Dr Ed Fitzgerald
New York State Department of Health
BEOE
2 University Place, Rm 135
Albany, New York
12203
Téléphone : (518) 458-6263
Télécopieur : (518) 458-6434

Dr John Frank
Preventive Medicine & Biostatistics
Faculty of Medicine
McMurrich Building, 4th Floor
University of Toronto
Toronto, Ontario
M5S 1A8
Téléphone : (416) 978-6961
Télécopieur : (416) 978-8299

Dr Peter Fried
Department of Psychology
Carleton University
Ottawa (Ontario)
K1S 5B6
Téléphone : (613) 788-2676
Télécopieur : (613) 788-3637

Dr Andy P. Gilman
Directeur
Le Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé
Direction d'hygiène du milieu
Santé et Bien-être social Canada
Centre d'hygiène du milieu, pièce 136
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-1876
Télécopieur : (613) 954-2486

M. Bob Hills
Section des additifs et des contaminants alimentaires
Bureau d'innocuité des produits chimiques
Direction des aliments
Santé et Bien-être social Canada
Immeuble Frederick G. Banting
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-1707
Télécopieur : (613) 990-1543

Dr Mary Hovinga
Assistant Professor
Department of Epidemiology
School of Public Health
University of Alabama at Birminghan
UAB Station
Birmingham, Alabama
35294
Téléphone : (205) 934-6105
Télécopieur : (205) 934-8665

Dr Frank C Innes
Department of Geography
University of Windsor
Windsor, Ontario
N9B 3P4
Téléphone: (519) 253-4232, poste 2176
Télécopieur : (519) 973-7050

Dr Joseph Jacobson
Psychology Department
Wayne State University
71 West Warren
Detroit, Michigan
48202
Téléphone: (313) 577-2813 (bur.)
(313) 577-4650 (lab.)
Télécopieur : (313) 577-7636

Mr Allan Johnson
Biologist, Biohazards Unit
Water Resources Branch
Ontario Ministry of the Environment
PO Box 213
Rexdale, Ontario
M9W 5L1
Téléphone : (416) 235-5787
Télécopieur : (416) 235-6091

M^me^ Deborah A. Jordan-Simpson
Bureau de l'épidémiologie des maladies chroniques
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé et Bien-être social Canada
Immeuble protection de la santé, pièce 5C
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 954-6363
Télécopieur : (613) 952-7767

M^me^ Jill Kearney
Le Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé
Direction d'hygiène du milieu
Santé et Bien-être social Canada
Centre d'hygiène du milieu
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-8487
Télécopieur : (613) 954-2486

Dr Renate Kimbrough
Institute for Evaluating Health Risks
1101 Vermont Avenue NW, Suite 608
Washington, DC
20005
Téléphone : (202) 289-8721
Télécopieur : (202) 289-8530

Dr George H Lambert
Department of Pediatrics
Loyola College
2160 South 1st Avenue
Maywood, Illinois
60153
Téléphone : (708) 216-5685
Télécopieur : (708) 216-5630

Dr Michael Luster
Immunotoxicology Group
National Institute of Environmental Health Sciences
National Institutes of Health
PO Box 12233
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Téléphone : (919) 541-4188
Télécopieur : (919) 541-4704

Dr Ian MacNeil
Professor and Chair
Department of Statistical and Actuarial Sciences
University of Western Ontario
London, Ontario
N6A 5B9
Téléphone : (519) 661-3618
Télécopieur : (519) 661-3813

M^me^ Laurie Maus
Le Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé
Direction d'hygiène du milieu
Santé et Bien-être social Canada
Centre d'hygiène du milieu
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 2L2
Téléphone : (613) 957-9154
Télécopieur : (613) 954-2486

M. Yos Mes
Division de la recherche sur les aliments
Direction des aliments
Santé et Bien-être social Canada
Immeuble Frederic G. Banting
3e étage est, pièce 301
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-0978
Télécopieur : (613) 957-1907

M^me^ Melanie Muir
Le Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé
Direction d'hygiène du milieu
Santé et Bien-être social Canada
Centre d'hygiène du milieu
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 952-8161
Télécopieur : (613) 954-2486

M. Alan Penn
Directeur de projets
Environnement et Terres
Grand Conseil des Cris
1, Place Ville Marie, pièce 3438
Montréal (Québec)
H3B 3N6
Téléphone : (514) 861-5837
Télécopieur : (514) 861-0760

Dr Noel Rose
Department of Immunology
Johns Hopkins University
School of Hygiene and Public Health
615 N Wolfe Street
Baltimore, Maryland
21205
Téléphone : (301) 955-3459
Télécopieur : (301) 955-0105

D^r^ Gregory J. Sherman
Bureau de l'épidémiologie des maladies chroniques
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé et Bien-être social Canada
Immeuble LLCM, pièce 28C
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-0843
Télécopieur : (613) 941-2057

Dr Anne Sweeney
College of Human Medicine
Program in Epidemiology
Michigan State University
A206 East Fee Hall
East Lansing, Michigan
48824
Téléphone : (517) 353-8623
Télécopieur : (517) 336-1130

D^r^ David Williams
Division de la surveillance et des critères
Direction d'hygiène du milieu
Santé et Bien-être social Canada
Centre d'hygiène du milieu, pièce B-33a
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-3126
Télécopieur : (613) 952-9798

Sommaire

L'Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs est un projet à phases multiples conçu par Santé et Bien-être social Canada, dans le but d'étudier la relation entre l'exposition des humains aux contaminants présents dans le Bassin des Grands Lacs (par la consommation de poisson et de gibier contaminés) et les risques d'une variété d'effets nuisibles sur la santé. On croit que les taux élevés de contaminants dans le Bassin des Grands Lacs pourraient constituer une menace pour la santé, mais on ignore la nature et l'étendue précises de ces risques. Il y a en effet bioaccumulation de ces contaminants dans les poissons et le gibier; il est donc possible que les personnes qui consomment ces aliments en grandes quantités soient davantage exposées à ces polluants que les personnes qui n'en consomment pas. Le but de cette étude est d'examiner la nature et l'étendue des risques associés à la consommation de poisson et de gibier contaminés et d'identifier les populations à hauts risques.

La phase I de l'Étude de cohortes avait pour but d'introduire les données sur les résidents de l'Ontario détenteurs d'un permis saisonnier de pêche sportive en 1988, afin de créer un cadre d'échantillonnage pour les phases ultérieures. L'Enquête sur les pêcheurs du Bassin des Grands Lacs (phase II) servira à identifier les personnes qui consomment de grandes quantités de poisson et de gibier; ce sondage se fera par le biais d'un bref questionnaire qui sera envoyé par la poste à un échantillon aléatoire stratifié de résidents de l'Ontario choisis à partir de la base de données. La phase III de l'Étude de cohortes, qui portera sur l'évaluation de l'exposition et des études épidémiologiques, aura pour but d'identifier les populations à hauts risques et d'étudier la relation entre l'exposition et des effets précis sur la santé.

Santé et Bien-être social Canada a organisé cet atelier de planification, afin de définir des projets pertinents pour la phase III de l'Étude de cohortes. Quatre domaines ont été retenus, soit : évaluation de l'exposition, effets sur la reproduction, développement de l'enfant et effets immunologiques. Des spécialistes canadiens et américains de ces domaines ont été invités à y participer.

La séance d'ouverture a commencé par la présentation d'un exposé d'ensemble du «Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé», lequel exposé a été suivi d'une description plus détaillée de l'Étude de cohortes avec présentation d'un rapport d'étape. La deuxième journée a débuté par un bref exposé sur ce qu'on attendait de chaque groupe de travail; les participants se sont ensuite réunis par groupe pour discuter de façon générale des domaines proposés et de projets potentiels. Ces discussions en groupe ont été suivies d'une séance plénière durant laquelle chaque groupe a présenté un résumé des questions qu'il devait débattre. Durant la troisième journée, les groupes ont poursuivi la discussion des études potentielles.

Deux préoccupations générales ont été exprimées par les participants, à savoir : la population étudiée contiendra-t-elle un nombre suffisant de personnes fortement exposées pour justifier la conduite d'études plus approfondies et les niveaux d'exposition seront-ils suffisamment élevés pour pouvoir établir un rapport de causalité avec des effets mesurables.

Vue d'ensemble

Le Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé

Le «Programme des Grands Lacs : Impact sur la santé», annoncé par Santé et Bien-être social Canada en octobre 1989, a pour but de satisfaire en partie aux exigences du Protocole de 1987 faisant suite à l'Accord canado-américain relatif à la qualité de l'eau dans les Grands Lacs conclu en 1978. Ce programme s'inscrit dans le Plan d'action des Grands Lacs du gouvernement fédéral, lequel prévoit également un programme de conservation et un fonds de dépollution.

Les trois objectifs du Programme se définissent comme suit :

- déterminer la nature, l'ampleur et l'étendue des effets sur la santé humaine résultant de l'exposition à tous les contaminants (chimiques, microbiologiques et radiologiques) présents dans le Bassin des Grands Lacs;

- élaborer et mettre en oeuvre des stratégies visant à réduire ou à éliminer les risques pour la santé humaine associés à la pollution dans le Bassin des Grands Lacs; et

- accroître les communications et les consultations entre organismes et avec le public et fournir des renseignements utiles et pertinents pour faciliter la compréhension des problèmes liés à la santé et à l'environnement et l'adoption de mesures appropriées.

Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs

L'Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs est un projet à phases multiples visant à étudier la relation entre l'exposition des humains aux contaminants présents dans les Grands Lacs (par la consommation de poisson et de gibier contaminés) et la manifestation de divers effets sur la santé humaine. Cette étude est axée sur les résidents de l'Ontario qui ne sont pas d'origine autochtone. Les communautés autochtones et le Ministère procèdent actuellement à la mise en oeuvre d'une étude distincte qui portera sur des problèmes similaires identifiés par les autochtones de l'Ontario.

La consommation de poisson et de gibier des Grands Lacs servira d'indice d'exposition principal, car bon nombre de contaminants s'accumulent dans les tissus des diverses espèces aquatiques et des oiseaux et animaux qui s'en nourrissent (p. ex. canards, tortues, etc.).

Phase I : Cohorte de résidents de l'Ontario détenteurs d'un permis saisonnier de pêche sportive

Le cadre d'échantillonnage de l'étude a été défini durant la phase I, par l'introduction et la mise en forme des données sur les permis saisonniers de pêche sportive délivrés aux résidents de l'Ontario en 1988. Cela semblait être la méthode la plus facile de réunir un vaste éventail de personnes plus susceptibles d'avoir été exposées aux produits en question (p. ex. par la consommation de poisson et de gibier des Grands Lacs) que la population en

général. Cette base de données vise à définir la population de base sur laquelle porteront les études ultérieures.

Les permis de pêche sportive sont vendus aux résidents non autochtones de l'Ontario qui sont âgés entre 18 et 64 ans. Au total, 772 201 dossiers ont été entrés dans la banque. De ce nombre, environ 750 000 sont jugés acceptables pour la phase II, c'est-à-dire qu'ils renferment au moins le nom de famille, le sexe, la date de naissance et l'adresse postale complète avec code postal. Environ 20 % des titulaires de permis sont des femmes.

Phase II : Enquête sur les pêcheurs dans le Bassin des Grands Lacs

L'objectif premier de la phase II est d'identifier les familles à risques d'exposition potentiellement élevés et faibles, à partir d'un échantillon choisi parmi les résidents de l'Ontario détenteurs d'un permis de pêche sportive en 1988. Pour ce faire, un bref questionnaire sera envoyé par le courrier à un échantillon d'environ 50 000 titulaires de permis (choisis en fonction de leur sexe, de leur âge et de leur lieu de résidence). Les personnes échantillonnées seront ensuite invitées à participer à la phase III (évaluation de l'exposition et études épidémiologiques).

La phase II vise quatre objectifs principaux, soit :

- recueillir des données d'identification sur le détenteur de permis et les membres de sa famille (c.-à-d. données socio-démographiques de base, adresse complète);

- recueillir des renseignements de base sur la consommation de poisson (laquelle servira d'indice brut de l'exposition pour le choix des participants aux études de la phase III);

- recueillir un minimum d'information sur les variables de confusion potentielles (p. ex. exposition au travail, exposition indirecte à la fumée, consommation d'alcool, niveau d'études, revenu familial); et

- obtenir de brefs renseignements sur le bilan de santé de la famille.

Le questionnaire se veut le plus simple et le plus court possible. Il ne vise pas à générer d'importantes données sur les facteurs de risques, bien que diverses analyses descriptives simples pourront être effectuées.

Des sous-populations de la cohorte de la phase II seront choisies pour des études plus approfondies. On procédera également à un suivi passif de la cohorte de la phase II, en établissant un lien entre les dossiers informatisés et des fichiers administratifs (p. ex. admissions dans les hôpitaux, registres sur le cancer, base de données sur la mortalité).

Une étude pilote portant sur un échantillon aléatoire de 1 000 détenteurs de permis stratifié en fonction de l'âge (20-34 ans ou autre), du sexe et du lieu de résidence (région des Grands Lacs ou non) est actuellement en cours; le rapport doit être présenté d'ici l'automne 1992.

La collecte des données pour l'étude principale qui portera sur quelque 50 000 détenteurs de permis devrait débuter en 1992. L'adresse des détenteurs sera mise à jour par le ministère des Transports de l'Ontario, à partir du fichier sur les permis de conduire.

Études de la phase III

Comme une exposition de longue durée à des mélanges de contaminants en faibles doses risque le plus souvent de produire des effets discrets, il sera important de mesurer les effets moins graves, par exemple les déficits neurocomportementaux, les anomalies de croissance et les effets immunologiques. Au nombre des effets plus manifestes à mesurer, mentionnons les cancers, les anomalies congénitales, la mortalité générale et la mortalité spécifique à une cause.

Des sous-populations de personnes et de familles seront choisies parmi la cohorte participant à la phase II (Enquête sur les pêcheurs du bassin des Grands Lacs) pour faire l'objet d'études plus approfondies. Ces études formeront la phase III. Bien qu'elles n'aient pas encore été définies de façon précise, il est probable qu'elles seront de deux types (évaluation de l'exposition et études épidémiologiques), avec un certain degré de chevauchement entre les deux.

Les études d'évaluation de l'exposition viseront deux objectifs, à savoir :
1) déterminer la validité des données sur la consommation de poisson et de gibier du Bassin des Grands Lacs comme mesure de l'exposition aux contaminants présents dans les Grands Lacs, en établissant une corrélation entre les profils de consommation de poisson et de gibier et la charge tissulaire; et 2) identifier les sous-populations à risques de problèmes de santé, en se basant sur leur niveau d'exposition aux contaminants présents dans les Grands Lacs -- ces sous-populations serviront aux études épidémiologiques ultérieures. L'évaluation de l'exposition se fera principalement à partir d'un questionnaire plus détaillé sur les habitudes de consommation de poisson auquel répondront les participants, seuls ou par l'entremise d'un interviewer, ainsi que des analyses chimiques de divers échantillons biologiques (urine, sang, cheveux, salive et lait maternel).

Les études épidémiologiques de la phase III consisteront en une série d'études prospectives et rétrospectives visant à caractériser tout rapport de causalité entre la consommation de poisson et de gibier des Grands Lacs et un vaste éventail d'effets sur la santé. À la lumière des données scientifiques actuellement disponibles, il semble que les polluants des Grands Lacs influent surtout sur le système reproducteur, le développement de l'enfant et le système immunologique.

Parmi les autres effets qui pourraient aussi être étudiés chez les adultes, mentionnons les effets sur la fonction nerveuse périphérique, le métabolisme et l'induction enzymatique; l'arthrite; la perturbation des fonctions hépatiques; les atteintes cutanées et oculaires; les effets sur l'hémoglobine, l'hématocrite, la numération des globules rouges et des globules blancs, la formule leucocytaire et le nombre de plaquettes; les effets sur la chimie du sang; les troubles neuropsychiatriques; les atteintes de la corticosurrénale ou de la médullosurrénale; la réaction de la thyroïde et de l'hypophyse et la restriction de la capacité pulmonaire. La cohorte pourrait également être utilisée pour mesurer les adduits d'ADN, afin d'établir une corrélation entre l'exposition et le développement de lésions de l'ADN, lesquelles peuvent avoir une valeur prédictive du cancer ou d'autres maladies.

Objectifs de l'atelier

Cet atelier a été organisé dans le but de faciliter les discussions sur des projets d'étude pouvant s'inscrire dans la phase III de l'Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs. Se basant sur les données scientifiques limitées disponibles, les organisateurs ont proposé les quatre domaines d'étude suivants : évaluation de l'exposition, effets sur la reproduction, développement de l'enfant et effets immunologiques. Ils ont demandé aux participants de classer ces domaines par ordre de priorité ou d'en suggérer d'autres, et de proposer des projets de recherche détaillés (protocole, coûts et faisabilité) pertinents.

Durant la séance préliminaire de discussion, chaque groupe de travail devait définir les paramètres d'exposition appropriés chez les humains et les effets sur la santé, les méthodes optimales pour mesurer ces paramètres et les limitations potentielles des études sur ces paramètres.

Pour chaque projet proposé, les groupes devaient décrire en détail : la population étudiée (définition, taille de l'échantillon et méthodes d'échantillonnage); le protocole d'analyse; les méthodes de collecte des données; la façon dont les effets, les variables d'exposition et les variables de confusion seraient mesurés; les modèles statistiques; la faisabilité du projet, y compris les coûts, les besoins en personnel et en équipement particulier, le fardeau pour les répondants et la durée de l'étude; et des conclusions et des recommandations, incluant une cote de priorité.

Rapports des quatre groupes de travail

Évaluation de l'exposition

Président : **Brian Bush**
Secrétaire : **Jill Kearney**

Membres du groupe : Henry Anderson
Thomas Clarkson
Bob Hills
Al Johnson
George Lambert
Yos Mes
Ian MacNeil
David Williams

Toute étude devra être axée sur les personnes qui consomment du poisson du lac Ontario, les taux de contaminants y étant plus élevés. Les organochlorés constituent les principaux contaminants persistants dans le lac Ontario alors que, dans les lacs intérieurs, les problèmes viennent surtout de la présence du méthylmercure (MeHg). La période de l'année peut également influer sur le taux de contaminants dans le poisson à un endroit donné, en raison de la migration des poissons à l'intérieur de l'écosystème des Grands Lacs.

Questionnaire

Le but de chaque question doit être déterminé à l'avance et un protocole détaillé définissant comment les données seront entrées et notées doit être établi. (Les membres soulignent que 80 % des réponses au questionnaire du Michigan n'ont pas encore été incluses dans l'analyse.)

Un questionnaire détaillé devra inclure des questions sur le mode de préparation du poisson, car cela a un effet, semble-t-il, sur le taux de contaminants. Par ailleurs, comme certaines personnes ne consomment pas de poisson de pêche sportive mais qu'elles consomment de grandes quantités de poisson commercial--dont les taux de contaminants se situent juste en deçà des lignes directrices prescrites--une question devra aussi porter sur la consommation de poisson commercial. On procédera d'abord au questionnaire de dépistage, puis à l'analyse des contaminants dans les tissus et les liquides organiques de toutes les personnes qui consomment plus de 26 repas de poisson de pêche sportive par année, surtout de poisson provenant des zones contaminées. On pourrait envisager l'utilisation d'un journal diététique, car le fait d'avoir à se remémorer sa consommation de poisson sur une période de douze mois pourrait générer des données peu fiables.

Populations étudiées

On souligne que certains pêcheurs à hauts risques (du fait de leur forte consommation de poisson) n'achètent pas de permis de pêche et donc ne seraient pas inclus dans l'étude. C'est le cas notamment des pêcheurs de subsistance, des membres de certains groupes ethniques et des pêcheurs commerciaux. Aussi faut-il prévoir d'autres méthodes pour rejoindre ces personnes. On pourrait par exemple élargir l'échantillon choisi parmi les détenteurs de permis de pêche en y ajoutant des participants aux concours de pêche au saumon qui ont lieu sur les lacs Ontario et Huron (groupe témoin). Environ 16 % des participants au tournoi du lac Ontario seraient à risques.

Selon Al Johnson, de 10 à 12 % des pêcheurs mangent plus d'un repas de poisson par semaine, une estimation que corrobore Brian Bush. La consommation pourrait toutefois être moindre dans le bassin des Grands Lacs, en raison des recommandations qui figurent dans le Guide ontarien sur la pêche sportive (Ontario Guide to Sport Fishing).

Non-répondants

Il est important de caractériser les non-répondants, afin de pouvoir évaluer la validité des résultats d'une étude. On sait en effet que les personnes qui refusent de participer à une étude diffèrent souvent de celles qui y participent et que les points sur lesquels elles diffèrent peuvent parfois influer sur les variables mesurées dans l'étude.

Nous espérons obtenir un taux de réponse de 60 à 65 %; des membres notent toutefois que les US Centers for Disease Control ne complètent pas une étude s'ils obtiennent un taux de participation inférieur à 70 %. D'où la nécessité de déterminer ce qui constituerait un taux de participation acceptable.

Groupe témoin

Pour certains des effets discutés, les niveaux de base pour la population en général ne sont pas connus. Il faut également se demander si les gros consommateurs de poisson diffèrent des autres groupes sur des aspects autres que la consommation de poisson.

Tissus/contaminants

Lait maternel

Les données nationales sur la composition du lait maternel seront utiles pour établir des comparaisons. Il est toutefois difficile d'obtenir des échantillons représentatifs, car les taux de lipides et de contaminants varient durant l'allaitement. Dans le cadre d'études menées aux Pays-Bas, la mère doit vider son sein avant le prélèvement des échantillons. Pour cette analyse, il faudrait au total entre 80 et 100 mL de lait.

Comme l'exposition *in utero* pourrait être plus importante que celle résultant de la consommation de lait maternel, il pourrait s'avérer nécessaire de mesurer les taux de contaminants dans le sang du cordon. Il est également un autre aspect dont il faut tenir compte, et c'est que les femmes qui allaitent peuvent différer de celles qui n'allaitent pas sur d'autres aspects susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé de leurs enfants.

Urine

L'urine n'est pas un bon milieu pour le dosage du MeHg. De même, la méthodologie prévue pour le dosage des BPC dans l'urine n'est pas bien établie. Brian Bush indique qu'il étudie actuellement de meilleures méthodes d'échantillonnage et d'analyse de l'urine.

Placenta

Très peu de travaux ont été effectués jusqu'à maintenant sur ces tissus, à cause de problèmes logistiques.

Cheveux

Les cheveux constituent un milieu qui convient particulièrement bien au dosage du MeHg sur une période de temps. Le Dr Clarkson a fait l'expérience de ce milieu aux Îles Seychelles. Un centimètre de cheveu équivaut à environ un mois de croissance; en découpant le cheveu par sections, on obtient ainsi une mesure de l'exposition historique. Cette analyse coûte environ 10 $ par échantillon.

Les principaux risques d'exposition au MeHg résultent de l'exposition prénatale. Les concentrations de MeHg sont habituellement faibles dans le poisson des Grands Lacs, mais les taux sont plus élevés dans les lacs intérieurs. Ce marqueur pourrait s'avérer un bon indicateur de la consommation de poisson contaminé par le MeHg.

Test respiratoire à la caféine

Le test respiratoire à la caféine est effectué par le laboratoire de George Lambert, pour surveiller les effets biologiques et déterminer la charge corporelle et la sensi-bilité. Ce test non invasif est propre à chaque contaminant et il peut être un indicateur d'une activité biologique résultant de l'exposition.

Ce test consiste à faire boire à une personne une tasse de café ou de cola contenant de la caféine marquée par le C_{13} (à la troisième position méthyle); deux heures plus tard, on mesure le ratio C_{12}/C_{13} dans le CO_2 exhalé, cette mesure étant un indicateur de l'activité du système enzymatique P450. Un médecin ou une infirmière doit être présent pour ce test.

On ne sait pas si le test respiratoire à la caféine est efficace pour mesurer l'exposition au BPC, mais il pourrait être utile pour les PBB. Deux facteurs influent sur les résultats de ce test : la présence de dibenzofuranne, qui provoque une augmentation de l'activité dans une proportion de quatre à cinq fois; et la consommation de tabac, qui cause une augmentation de l'activité par un facteur de deux à trois. Le coût de ce test varie de 70 à 200 $ US.

Sérum

Les méthodes de dosage dans le sérum sanguin sont assez bien établies et peu invasives, mais il n'existe aucune base nationale de données pour fins de comparaison. Dans le cas des BPC, on peut étudier les congénères pour caractériser les sources de contaminants. Les acides gras insaturés peuvent être un indicateur de la consommation de poisson. Des échantillons composites peuvent être utilisés pour déterminer des variables «inconnues», par exemple les HPA et les dioxines/furannes. Il faut moins de sang lorsque les taux de contaminants sont élevés; il faudrait toutefois 10 cc pour le dépistage des organochlorés,
5 cc pour le dépistage des métaux et 10 cc pour un échantillon composite. Il faudrait également prélever un échantillon pour la banque de sang, à des fins d'archivage.

Autres questions

Le Groupe n'a pas abordé les questions touchant par exemple la fluctuation de la charge corporelle avec le temps, le partage des contaminants à l'intérieur des tissus humains, les facteurs influant sur la libération des contaminants stockés dans les graisses ou les autres tissus, etc.

Méthodes globales

Le Groupe s'est dit particulièrement inquiet du nombre potentiellement insuffisant de sujets pour étudier la relation entre les contaminants et les effets sur la santé. Il est important de déterminer l'éventail des doses d'exposition dans la population et d'avoir une idée du nombre de personnes exposées à de fortes doses, *avant* d'entreprendre l'étude des effets. Il est proposé de coordonner cette étude à celle sur les autochtones.

Étude proposée

Titre

Évaluation des profils de polluants dans les tissus et liquides organiques d'une population de consommateurs de poisson

Objectifs de l'étude

Identifier une population de gros consommateurs de poisson et déterminer leurs profils de polluants dans des tissus et des liquides organiques sélectionnés.

Population étudiée

La population cible serait constituée de résidents de l'Ontario détenteurs de permis de pêche, avec suréchantillonnage des femmes et des régions à proximité du lac Ontario (sud de l'Ontario). Il s'agit de la cohorte initialement proposée.

D'autres populations devraient aussi être échantillonnées, afin de pouvoir mieux identifier les gros consommateurs de poisson. Parmi les autres populations suggérées, citons les participants au tournoi de pêche au saumon sur le lac Ontario (15 000 participants de 1990), les pêcheurs de subsistance (pourraient être identifiés au niveau de la communauté) et les pêcheurs commerciaux (dont les noms pourraient peut-être être obtenus de Pêches et Océans Canada).

Protocole

Il serait important de coordonner cette étude à celle sur les autochtones -- l'échantillon stratifié est décrit précédemment. Il serait également utile d'identifier les échantillons séparément, afin de pouvoir appliquer les statistiques aux populations en général.

Collecte des données

1) Utilisation du questionnaire actuel, auquel seraient ajoutées d'autres questions pour demander aux participants s'ils seraient disposés à fournir des échantillons de cheveux, de sang et d'urine pour l'analyse des contaminants.

2) Définition de l'indice de consommation de poisson contaminé et identification des plus gros consommateurs.

3) Prélèvement des échantillons de cheveux, de sang et d'urine des plus gros consommateurs et d'un groupe témoin approprié (éviter les personnes exposées aux contaminants au travail); les persons auraient aussi à répondre à un questionnaire détaillé sur leur régime alimentaire. Échantillonner le plus grand nombre possible de personnes (au moins 100 à 200).

4) Dosage des métaux et des organochlorés dans les tissus et les liquides organiques, tel qu'indiqué ci-après.

Résultats

Échantillons à prélever :

1) Cheveux -- pour le dosage du MeHg (10 $ par cm d'échantillon).

2) Sang/sérum -- la personne ne doit pas avoir consommé de poisson depuis 48 h et être à jeun (d'aliments) depuis 8 h.

   Les échantillons de sang seraient analysés comme suit :

   a) Échantillon de 10 cc pour le dosage des hydrocarbures chlorés, y compris les congénères spécifiques de BPC (coût de l'analyse -- 800 $).

   b) Échantillon de 5 cc pour le dosage des métaux par ICP (20 $ US).

   c) Échantillon de 10 cc pour l'analyse des composites, y compris organochlorés, HPA, dioxines/ furannes et composés organochlorés inconnus.

      Des composites seraient créés en regroupant des échantillons prélevés chez des participants du même sexe et dont la consommation de tabac et la consommation de poisson sont identiques.

   d) Prélever autant de sang que possible pour congeler et mettre en banque.

      Quantité totale de sang requise : au moins quatre tubes de 10 cc, jusqu'à 100 cc, selon les possibilités.

3) Urine -- pourrait être prélevée et congelée à la place du sérum; cette question devra toutefois être étudiée plus à fond.

4) Test respiratoire à la caféine -- pour mesurer les effets biologiques sur le système enzymatique du foie (durée -- deux heures; coût -- de 40 à 200 $ US).

Variables d'exposition

La consommation de poisson et le taux de contaminants seraient estimés à partir d'un questionnaire sur le régime alimentaire. Les questions porteraient sur la consommation antérieure et actuelle, les espèces consommées, la taille, le lieu de résidence et la quantité.

Variables de confusion

Il faudrait également inclure des questions qui permettent de déterminer le sexe, les habitudes de consommation de tabac, l'âge, la consommation de médicaments, l'état de santé, le nombre d'enfants, la pratique de l'allaitement, les conditions socio-économiques, l'exposition au travail et autres facteurs alimentaires.

Analyses statistiques

Un objectif de l'analyse serait d'examiner la relation entre la consommation de poisson déclarée et les taux de contaminants. Il serait essentiel d'évaluer l'aptitude de différents bilans sur la consommation de poisson à prédire les taux de contaminants. La distribution des niveaux de contaminants («élevé», «faible» et «nul») entre les participants serait examinée et évaluée quant à sa pertinence pour discerner les effets sur la santé lors d'études ultérieures.

Faisabilité

Les sujets auraient à se présenter à des centres d'étude pour le prélèvement des échantillons.

Conclusions et recommandations

Cote de priorité : 3, fortement recommandée

Ces travaux sont essentiels pour déterminer la faisabilité des études ultérieures sur la santé. Il faut déterminer les niveaux d'exposition dans la population et le nombre de personnes fortement exposées, avant de pouvoir examiner les liens entre la consommation de poisson contaminé obtenu par la pêche sportive et les effets sur la santé humaine.

De bonne techniques d'assurance et de contrôle de la qualité sont essentielles. Le questionnaire du Michigan pourrait servir de modèle au questionnaire détaillé sur l'alimentation.

Effets sur la reproduction

Président : **John Frank**
Secrétaire : **Tye Arbuckle**

Membres du groupe :
Deedee Eisenberg
Ed Fitzgerald
Melanie Muir
Alan Penn
Anne Sweeney

Les membres ont discuté des effets potentiels sur la reproduction qui pourraient être étudiés. Ils ont évalué ensuite les effets les plus vraisemblables, du point de vue de leur plausibilité biologique, de l'évaluation indépendante des effets (contrôle de la validité), de la puissance de l'étude, du contrôle des variables de confusion, de l'acceptation par la population cible, de la faisabilité et des questions d'ordre moral.

Effets potentiels sur la reproduction

Avortements spontanés

Comme les avortements spontanés sont relativement fréquents, la puissance d'une étude sur ce type d'avortements serait supérieure à celle d'une autre portant sur des effets plus rares comme les malformations congénitales.

1) Perte en début de grossesse

Les membres ont discuté de l'utilisation d'un modèle de l'urine (bêta HCG) pour déceler les pertes en début de grossesse. Cette méthode consiste à recueillir la miction du matin durant les trois premiers jours consécutifs de chaque menstruation. En plus de mesurer avec précision les pertes en début de grossesse, ce modèle peut aider à obtenir plus de détails sur les personnes-mois d'exposition avec «risque de fécondation». Chaque test coûte environ 2 $, ce qui représente environ 80 $ par femme, par année. Aux États-Unis, le taux de natalité annuel moyen pour les femmes en âge de procréer est de 7 %; les études de cohortes basées sur le dosage de bêta HCG révèlent un taux de grossesses de 10 % par année, pour ces mêmes femmes (excluant les avortements provoqués). Sur la base d'un taux normal de pertes en début de grossesse de 3 par 10 fécondations, d'un risque relatif (RR) de 2 et d'une prévalence d'exposition de 20 %, il faudrait suivre 900 femmes par groupe pendant un an (ou 300 femmes pendant trois ans) à alpha = 0,05 et bêta = 0,2. Les membres ont discuté de l'interprétation des données sur les pertes en début de grossesse. Les données actuelles semblent établir un lien entre ce résultat et un taux de fertilité plus élevé, car les femmes obtenant un taux plus élevé de pertes en début de grossesse semblent également avoir un taux plus élevé de grossesses menées à bien. La majeure partie des travaux qui ont été effectués jusqu'à maintenant ont porté sur la méthode d'analyse et on s'inquiète du fait que les populations sur lesquelles sont basées ces études pourraient être biaisées. On possède peu de données sur les variables de confusion liées à cet effet.

Toute étude sur les pertes en début de grossesse devrait faire l'objet d'un projet pilote dans les communautés cibles, afin d'en déterminer l'acceptabilité; il faudrait en outre élaborer des outils de communication pour assurer une participation continue. Une étude de ce genre pourrait être combinée à une autre sur le temps nécessaire à la fécondation;

il faudrait procéder à une observation très précise des personnes-mois d'exposition avec risque de fécondation (en recueillant notamment des détails sur le respect des pratiques de contraception).

2) **Avortements spontanés déclarés par le répondant**

Le Groupe a estimé que la prise de conscience, par une femme, de sa grossesse est probablement liée au niveau socio-économique; or il se pourrait que les consommateurs de poisson de pêche sportive et de gibier soient d'un niveau socio-économique inférieur, ce qui pourrait introduire un biais dans l'étude (c.-à-d. les consommatrices de poisson pourraient sous-déclarer le nombre d'avortements spontanés).

Temps nécessaire à la fécondation

Les membres ont estimé que le temps nécessaire à la fécondation constitue un indicateur utile des effets de l'environnement sur la capacité reproductive. Comme cet effet est continu, la taille de l'échantillon requise ne serait pas excessive. On a discuté des techniques d'analyse de survie applicables à cet effet et aux avortements spontanés. Les modèles de régression de Cox ont été appliqués avec succès à l'analyse de données de ce genre.

Poids à la naissance

Les avantages de mesurer cet effet est que celui-ci diffère de ceux résultant d'une exposition post-natale (p. ex. par le lait maternel ou les aliments) et que de telles études seraient généralement bien acceptées par la population cible et les comités de déontologie.

Afin d'accroître la puissance de l'étude, le poids à la naissance serait considéré comme une variable continue. Certaines données indiquent que l'exposition de la mère aux BPC pourrait réduire le poids à la naissance (d'où déplacement de la distribution), dans une proportion toutefois insuffisante pour provoquer une hausse marquée de la fréquence des «faibles poids de naissance» (<2 500 g). Le poids à la naissance devrait être étudié en fonction de l'âge gestationnel (analyser le poids en regard de l'âge gestationnel et de la prématurité).

L'analyse de cet effet conviendrait à une étude de cohorte portant sur une population d'obstétrique, puisqu'un certain nombre de facteurs qui peuvent influer sur le poids à la naissance ne peuvent être obtenus que des dossiers d'obstétrique (p. ex. gain de poids par la mère). Bien que l'Ontario ait un système de santé hétérogène, l'accès aux dossiers des médecins en pratique privée ne semble pas réalisable.

Un des problèmes majeurs liés aux données figurant sur les registres de naissance habituels tient à la non-fiabilité de l'information sur l'âge gestationnel. D'où l'importance d'obtenir des données exactes (basées sur la date des dernières menstruations, les résultats de l'échographie ou l'évaluation néonatale, en cas de doutes concernant les dates).

Malformations congénitales

Le Groupe a estimé que les malformations congénitales individuelles sont trop rares pour faire l'objet d'études distinctes et ils ont rejetté également l'idée d'analyser «l'ensemble des malformations congénitales», car l'inclusion des malformations congénitales significatives non cliniques provoquerait une mauvaise

classification et une dilution de l'effet observé. Le Groupe a convenu qu'il serait préférable d'étudier l'ensemble des malformations congénitales majeures (dont la définition précise reste à établir). On pourrait également étudier le groupement de malformations congénitales particulières (p. ex. syndromes rares) dans une population fortement exposée.

Les malformations congénitales constituent probablement les seuls effets sur la reproduction qui peuvent être évalués de façon relativement précise à partir des registres actuels, notamment le Système canadien de surveillance des anomalies congénitales. Il serait toutefois essentiel d'obtenir de la participante ou de son dossier d'obstétrique des données sur les variables de confusion importantes, par exemple les malformations lors de naissances antérieures (p. ex. anomalie du tube neural). Ce type d'effet serait plausible sur le plan biologique, compte tenu de la toxicité d'un certain nombre de contaminants présents dans le Bassin des Grands Lacs. Il pourrait toutefois s'avérer difficile d'identifier les variables de confusion importantes pour des effets hétérogènes de ce genre.

Le Groupe n'a pas cru que la population cible et les comités de déontologie auraient de la difficulté à accepter une telle étude.

Problèmes menstruels

Le Groupe a discuté brièvement de la possibilité d'étudier ces effets. Il faudrait pour ce faire obtenir les calendriers des menstruations sur une période d'au moins un an, car la durée du cycle et des menstruations varie considérablement d'une femme à une autre. Peu d'épidémiologistes recommandent de telles études, en raison du bruit de fond et de l'éventail des effets pouvant résulter de variables de confusion inconnues.

Analyse du sperme

Certaines données scientifiques indiquent qu'une exposition à des produits chimiques peut causer l'infertilité chez l'homme (il y a donc plausibilité biologique). Il y a lieu toutefois de poursuivre les travaux afin de caractériser les changements dans les paramètres du sperme qui sont significatifs sur le plan clinique. Des études de ce genre ne sont pas bien acceptées par les hommes. Il pourrait également y avoir problème d'éthique, car cet outil de dépistage pourrait avoir pour effet de cataloguer les personnes («stériles»), et qu'un grand nombre d'entre elles ne peuvent être traitées avec succès.

Taux de contaminants dans les trompes de Fallope

Le Groupe a discuté brièvement de ce nouveau domaine de recherche. Les biais de sélection constitueraient sans doute un problème majeur, puisque ce liquide n'est prélevé que d'un type particulier de sujets (femmes stériles).

Mortalité périnatale

Le Groupe a estimé que cet effet a une faible sensibilité et puissance.

Questions liées à l'exposition

Le Groupe a consacré beaucoup de temps à l'étude des questions liées à l'exposition et il en est arrivé à la conclusion qu'il faut résoudre ces questions avant d'entreprendre toute étude sur la reproduction.

Il faut ainsi caractériser l'exposition avec soin et prouver la validité des données obtenues. Il faut également caractériser la

charge tissulaire en fonction de l'âge, du nombre d'enfants, de la pratique ou non de l'allaitement (ceci étant un moyen d'excréter certains produits chimiques), du sexe et du nombre de repas. Le Groupe est d'avis qu'il serait préférable de définir l'exposition comme une variable continue plutôt que dichotomique.

Les études sur l'évaluation de l'exposition auraient pour but d'évaluer les différentes façons de pondérer les expositions antérieures (bilan instantané et anamnèse alimentaire) et d'examiner les gradients de risque à différents degrés d'exposition. Il ne serait pas approprié de limiter les analyses à une mesure d'exposition, car on connaît mal les mécanismes pharmacocinétiques de la plupart des contaminants et qu'on connaît encore moins bien les effets des produits chimiques associés en mélanges.

Le Groupe a discuté des tissus qui pourraient être utilisés pour les analyses biologiques. Des échantillons de graisses obtenus par laparotomie seraient utiles pour mesurer les taux de dioxines et de furannes alors que le tissu placentaire pourrait servir de marqueur biologique de l'exposition (induction enzymatique). D'autres études de faisabilité seront toutefois nécessaires. Comme les dosages dans les tissus comportent beaucoup de bruit de fond (p. ex. entre les sérums prélevés de personnes à jeun et non à jeun), il s'impose de revoir chaque composé individuellement pour déterminer le tissu biologique qui convient et les conditions d'échantillonnage optimales.

Il y a en outre beaucoup d'incertitude concernant la relation effet biologique-dose. Aussi faut-il définir la différence minimale qui doit exister entre les groupes fortement et faiblement exposés pour mener une étude épidémiologique analytique d'un effet précis. Si le niveau d'exposition de la cohorte au(x) produit(s) toxique(s) en question se situe à l'intérieur du niveau d'exposition de la population en général, il faut alors étudier avec soin l'utilité de mener des études épidémiologiques. Cela présuppose que l'on possède des données complètes et exactes sur les niveaux de produits toxiques dans les tissus biologiques, et ce pour tous les contaminants présents dans les poissons des Grands Lacs. Le Groupe doute cependant qu'il en soit ainsi à l'heure actuelle. De plus, cela ne tient pas compte des effets synergistes résultant du mélange de produits toxiques dans le poisson et la faune des Grands Lacs. Comme les techniques d'analyse ne sont pas aussi développées et complètes que le souhaiterait le Groupe d'étude, il serait peut-être préférable d'examiner cette question du point de vue de la «santé publique», à savoir : Est-ce que le fait de consommer de grandes quantités de poisson contaminé (des Grands Lacs) est en soi la cause d'effets néfastes ou, peut-être, bénéfiques sur la santé?

Conformité

Les discussions ont porté également sur la nécessité d'obtenir un taux de conformité adéquat dans les études épidémiologiques sur les contaminants des Grands Lacs. Le Groupe a souligné l'importance d'avoir un outil approprié et instructif, qui pourrait être présenté à la population étudiée. Il faut explorer à fond les avantages et les mesures incitatives pour la population cible, en discutant avec cette dernière.

Protocoles proposés

La principale question qui se pose est la suivante : Les populations exposées courent-

elles de plus grands risques d'être la cible des principaux effets néfastes sur la reproduction aux «niveaux d'exposition actuels», définis à partir de la consommation de poisson de pêche sportive et le dosage de chaque contaminant dans les tissus appropriés?

Trois protocoles ont été proposés pour étudier cette question.

Proposition n° 1 : Étude de cohorte prospective

Ce protocole serait très coûteux (plus d'un million de dollars) et pourrait présenter des problèmes de faisabilité majeurs (même s'il était précédé de longues études pilotes). La cohorte serait définie suivant la grille suivante :

Mesure de chaque contaminant dans le tissu approprié		Consommation de poisson de pêche sportive	
		Nulle (Moy)*	Forte
	Élevé	Autre sources - autres poissons - aliments - erreur de déclaration	"Exposition sûre"
	(Moy.)*		
	Faible	"Absence d'exposition sûre" - erreur de dosage	"Exposition à des produits toxiques non mesurés" - erreur de dosage

* Utile pour l'analyse de la courbe dose-effet

Suivant la disponibilité, il faudrait environ 1 000 couples-années d'exposition durant la grossesse par cellule (en supposant un RR de 2 et un taux de pertes de 30 à 50 %). La population serait formée d'une cohorte de début de 4 000 couples-années d'exposition durant la grossesse (pour la plupart nullipares, incluant certains choisis parmi des échecs de contraception, ceux-ci pouvant être la cause de la moitié de toutes les grossesses). Il faudrait recueillir des renseignements sur les variables de confusion de base pour tous les couples. Ces couples feraient l'objet d'une étude prospective durant laquelle seraient évalués les effets suivants :

a) Pertes en début de grossesse

Les pertes en début de grossesse seraient déterminées à partir des dosages de bêta HCG dans la première miction du matin obtenue durant les trois premiers jours de chaque menstruation. Il faudrait obtenir les renseignements des patientes de façon régulière et opportune. Cela pourrait poser un problème d'éthique du fait que les sujets seraient catalogués (celles ayant un faible taux de pertes). Les participantes pourraient se voir offrir des traitements spécialisés et continus pour identifier et traiter les quelques troubles curables.

b) Temps nécessaire à la fécondation

Le suivi de la cohorte pourrait donner lieu à 800 x 4 naissances (naissances vivantes et mortinatalités) pour chaque 1 000 couples-années. Les avantages pour les participantes pourraient se traduire par une orientation précoce à des programmes de fertilité, en l'absence de fécondation (ou perte en début de grossesse) durant la première année.

c) Indices de spermatozoïdes

Ce genre d'études nécessiteraient des travaux spécialisés en laboratoire et des travaux additionnels pour sélectionner les indices appropriés.

d) Poids à la naissance/âge gestationnel/effets périnatals

Les facteurs reliés à la naissance pourraient être intégrés à l'étude de cohorte sur le développement de l'enfant. Les soins spécialisés durant le suivi seraient coûteux; ce protocole offre toutefois d'excellentes possibilités de contrôler les variables de confusion pour cette étude et les études ultérieures.

Proposition n° 2 : Études cas-témoins emboîtées

La deuxième proposition consiste en une étude cas-témoins emboîtée à l'intérieur de la cohorte de la phase II. Ce protocole permet de maximiser la puissance de l'étude, en raison de la forte prévalence de personnes exposées dans la cohorte.

Une des études cas-témoins possibles consisterait à établir un lien entre les dossiers de la cohorte et le Système canadien de surveillance des anomalies congénitales. Il s'agirait d'une étude rapide, où la quantité d'information disponible sur les covariables et les variables de confusion dans le système de surveillance serait limitée. Le lien pourrait être établi simplement pour déterminer s'il y a effets. En l'absence d'effets, il ne serait pas nécessaire de corriger en fonction des variables de confusion durant la première année de l'étude préliminaire.

Une autre étude porterait sur le faible poids à la naissance en regard de l'âge gestationnel, en tant qu'effet dichotomique. Cette méthode n'utiliserait pas le poids à la naissance sur une échelle continue, de sorte qu'une grande quantité de données utiles seraient perdues. Par ailleurs, il manquerait des données sur bon nombre des variables de confusion liées au faible poids à la naissance, car ce type de données (p. ex. tabagisme, gain de poids de la mère, niveau d'études, etc.) ne sont pas compilées de routine dans les registres de naissance.

Une troisième étude porterait sur les cas de stérilité diagnostiqués. Il s'agirait toutefois d'un échantillon biaisé, car les gens qui font appel aux cliniques de fertilité ne sont pas représentatifs de la population générale de couples stériles.

Proposition n° 3 : Modélisation complète des concentrations tissulaires

Les niveaux de base et les concentrations ultérieures de contaminants (p. ex. BPC) dans les tissus seraient notés sur une période de temps en regard de diverses variables, par exemple les doses variables de poisson, les autres aliments, l'âge, le sexe, le nombre d'enfants, l'allaitement, la perte récente de poids, etc. Un autre variable de confusion pourrait résulter du fait que d'autres aliments «occasionnels», susceptibles eux aussi d'être contaminés, ne sont pas mesurés de façon précise par les épidémiologistes. Pour un grand nombre d'aliments, il faut établir une anamnèse alimentaire prospective sur plus de 21 jours pour obtenir des résultats fiables et réduire la variabilité des mesures; cela serait toutefois trop demander des participants. Il pourrait s'avérer utile d'examiner les femmes enceintes et celles qui allaitent, pour étudier la fluctuation des taux (p. ex. dans le lait maternel) lorsqu'elles allaitent et à mesure qu'elles perdent du poids (mobilisation des réserves de contaminants).

Proposition n° 4 : Étude transversale

Une étude transversale permettrait de définir les niveaux de base et d'établir un lien avec les divers facteurs mentionnés

précédemment. Ce type d'étude comporte toutefois de nombreux éléments menaçant la validité des hypothèses de causalité; il s'agit cependant du protocole le plus économique proposé par le Groupe.

Proposition n° 5 : Étude de validation de l'exposition

Le Groupe a estimé qu'il ne peut pas recommander la conduite d'études sur la reproduction, avant que des études appropriées de validation de l'exposition n'aient été réalisées. Les membres ont donc consacré le temps qui leur restait à définir différentes approches pour étudier cette question, laquelle pourrait être combinée à une étude sur la reproduction.

a) Spécification des substances toxiques

Il y a lieu de revoir les données sur la contamination du poisson, afin de déterminer s'il y a corrélations entre les substances toxiques présentes dans les poissons de mêmes espèces et de même taille et provenant du même endroit. Il faudrait également déterminer si un ou deux produits toxiques peuvent servir d'indicateurs pour d'autres. À titre d'exemple, le mercure total constitue-t-il un bon indicateur de l'exposition aux produits lipophiles comme les BPC et autres organochlorés? Il faudrait aussi revoir les taux dans le poisson commercial et le poisson de pêche sportive et leur corrélation avec les habitudes de consommation. Enfin, il faudra identifier, pour chaque produit toxique, les autres sources alimentaires chez l'homme, de même que les tissus organiques convenant à chaque produit toxique.

b) Questionnaire sur les habitudes alimentaires -- contre-validation

Il faudrait revoir la méthode de sélection de la population cible. Les poids/taille d'échantillonnage pourraient être déterminés à partir des catégories, de l'âge et du sexe des personnes exposées, définies durant la phase II. On pourrait ainsi axer l'étude sur les jeunes couples, en particulier si cette étude était combinée à une autre sur les effets sur la reproduction. La détermination de la taille de l'échantillon pour ce type d'étude serait complexe et nécessiterait le concours d'un statisticien.

i) Étude prospective

Le Groupe a proposé de recueillir le journal diététique de la population cible quelques fois par année (le nombre de jours dépendrait du budget alloué et de l'acceptabilité du projet). Il faudrait aussi recueillir des données sur la consommation de poisson de pêche sportive, d'autres types de poisson, de gibier et d'autres sources alimentaires de contaminants.

ii) Rappel des taux/habitudes de consommation

Après une période prédéterminée, on pourrait tester la mémoire d'évocation des sujets, en examinant de façon rétrospective la fréquence et les habitudes de consommation de poisson déclarées durant cette même période. Il pourrait y avoir effet de Hawthorne associé à ce rappel.

iii) ***Surveillance des contaminants dans le poisson***

Des échantillons pourraient être prélevés des poissons pêchés par la population cible pour fins d'analyses en laboratoire. Des compensations monétaires pourraient être offertes pour ces échantillons.

iv) ***Suivi biologique des concentrations tissulaires***

Les tissus appropriés pourraient être analysés en regard de contaminants spécifiques, par exemple des échantillons de cheveux seraient prélevés sur une période d'un an pour le dosage du mercure et des morceaux d'ongles serviraient à l'analyse du sélénium. La collecte de ces échantillons biologiques devrait être relativement bien acceptée par la population cible. Si des techniques d'analyse plus invasives s'imposent, celles-ci devraient alors être faites sur un sous-échantillon représentatif de la population cible.

v) ***Étude sur les effets sur la reproduction***

Les indices de sperme, les pertes en début de grossesse et le temps nécessaire à la fécondation constitueraient des effets appropriés à étudier dans le cadre de cette étude prospective. Idéalement, il faudrait recueillir, sous forme de journal, des données quotidiennes sur la fréquence des rapports sexuels et les méthodes de contraception utilisées. La faisabilité et l'acceptabilité d'une telle étude devraient d'abord être testées dans une communauté cible.

Développement de l'enfant

Président : **Joseph Jacobson**
Secrétaire : **Gregory J. Sherman**

Membres du groupe : Kim Dietrich
Peter Fried
Frank Innes

La réaction première de la majorité des membres du Groupe fut que la phase II, telle que conçue, ne fournirait pas suffisamment de données pour justifier la conduite des études sur le développement de l'enfant, requises durant la phase III.

Les études sur le développement de l'enfant sont coûteuses et difficiles et elles requièrent beaucoup de personnel. En fait, elles figurent sans doute parmi les études les plus difficiles qui pourraient être réalisées durant la phase III, en raison du caractère exhaustif des tests répétitifs requis et de l'extrême subtilité des effets à mesurer. Aussi faudrait-il s'assurer d'abord que la cohorte (phase II) renferme suffisamment de familles fortement exposées avec effets mesurables. Certains ont proposé une étape intermédiaire (désignée «phase IIIA») pour recueillir d'autres données sur le développement de l'enfant qui s'ajouteraient à celles obtenues durant la phase II. Cette étape serait déterminante de la poursuite ou non des travaux.

De façon générale, la phase IIIA est perçue comme une enquête additionnelle qui serait axée essentiellement sur les familles fortement exposées (d'après les résultats de la phase II), lesquelles auraient à répondre à un questionnaire détaillé fait par un interviewer et à soumettre des échantillons biologiques.

Bien que la phase IIIA nécessiterait elle aussi un an et qu'elle coûterait autant que la phase II, les membres estiment qu'elle fournirait des preuves irréfutables, quant à la nécessité ou non d'entreprendre des études sur le développement de l'enfant durant la phase III.

Tous ont convenu que la nature des discussions a différé de ce que l'on avait prévu; il s'agit d'une conviction à laquelle en sont arrivés simultanément et séparément les membres durant l'allocution d'introduction.

Étude proposée «phase IIIA»

Titre

Identification/caractérisation des familles à plus hauts risques de problèmes liés au développement de l'enfant

Objectifs de l'étude

Confirmer que la cohorte de la phase II renferme suffisamment de familles fortement exposées (par la consommation de poisson des Grands Lacs) avec effets mesurables, pour justifier la conduite d'études sur le développement de l'enfant durant la phase III.

Hypothèse à vérifier

Le Groupe n'a pas abordé cette question.

Population étudiée

La population cible serait composée de femmes adultes en âge de procréer, choisies parmi les familles ayant déclaré une forte consommation de poisson des Grands Lacs, par exemple en réponse à la question n° 4 du questionnaire de la phase II. La

technique d'échantillonnage ne peut être déterminée avant que les résultats de la phase II soient connus. La taille de l'échantillon reste elle aussi à déterminer; le groupe a estimé toutefois que le nombre ne devrait pas être inférieur à 1 000 sujets.

Protocole, collecte des données

La collecte des données se ferait par le biais d'entrevues personnelles visant à recueillir des renseignements sur les variables de confusion potentielles et les pratiques d'allaitement; la mesure de caractères physiques chez les femmes et les enfants; un simple questionnaire d'analyse du développement (à préciser ultérieurement); des renseignements ***détaillés*** sur la consommation de poisson et le prélèvement d'échantillons biologiques de la mère (probablement du sang et peut-être d'autres tissus).

Mesures

Aucun effet précis ne serait mesuré. Les mesures seraient obtenues à partir du questionnaire. Les dosages biologiques pourraient servir à valider en partie les données sur la consommation de poisson.

Pour les variables d'exposition, voir ***Protocole, collecte des données*** ci-haut.

Afin de pouvoir étudier les variables de confusion possibles, des données devront être compilées sur le niveau d'études, le statut socio-économique, la consommation de tabac et l'exposition au travail (tous ces aspects de façon plus détaillée que durant la phase II); de plus, des mesures physiques seront prises sur les parents biologiques. Tous ces renseigne-ments seraient fournis par les répondants eux-mêmes, mais leur fiabilité pourrait être vérifiée partiellement en les comparant aux réponses obtenues durant la phase II. D'autres sources de données (p. ex. déclarations d'impôt sur le revenu, relevés du recensement) pourraient également être utilisées pour juger de la validité des renseignements.

Analyses statistiques

Des analyses statistiques pertinentes aux données seraient réalisées. Comme les résultats ne sont pas connus, des «modèles» au sens défini dans la description du projet ne conviendraient pas.

Faisabilité

Bien qu'aucune estimation des coûts n'ait été faite, ceux-ci s'élèveraient à environ 350 $ par famille. Les coûts dépendraient principalement du nombre de familles déclarant une forte consommation durant la phase II et de la variété des échantillons biologiques prélevés.

Outre l'équipement de bureau et les appareils informatiques habituels, il faudrait des installations pour le stockage et l'analyse des échantillons biologiques.

Ces études nécessiteraient en outre le concours de personnes spécialisées dans l'échantillonnage et la conception des études, la gestion des données psychométriques et biostatistiques et la manipulation, le stockage et l'analyse des échantillons biologiques.

La charge pour le répondant serait beaucoup plus lourde que durant la phase II. Le questionnaire serait en effet beaucoup plus long et plus inquisiteur et le participant aurait à fournir des échantillons biologiques. Le taux global de réponse à l'ensemble du projet ne serait sans doute pas supérieur à 20-25 %.

Cette étude nécessiterait l'affectation de 1,5 personne à temps complet, pendant 18 mois.

Conclusions et recommandations

Cote de priorité : 3, fortement recommandée, à la condition que des études sur le développement des enfants soient entreprises durant la phase III

On estime que cette étude serait nécessaire pour pouvoir ensuite justifier les études sur le développement de l'enfant durant la phase III. Une telle étude est réalisable, mais elle serait coûteuse et elle retarderait d'au moins un an et demi les projets dans ce domaine prévus durant la phase III.

Effets immunologiques

Président : **Michael I. Luster**
Secrétaire : **Deborah A. Jordan-Simpson**

Membres du groupe :
Bernard Brodeur
Mary Hovinga
Renate Kimbrough
Laurie Maus
Noel Rose

L'objectif de la phase II est d'identifier le groupe fortement exposé. L'étude menée durant cette phase ne doit donc porter que sur les habitudes de consommation de poisson et les variables de confusion (p. ex. âge, sexe, modes de vie). Les questions liées à la santé (maladies) doivent être supprimées, à cause du biais qui pourrait en résulter. Il pourrait ainsi y avoir biais si les personnes répondant au questionnaire portaient à leur santé un intérêt particulier qui ne serait pas caractéristique de l'ensemble de la population. La question sur le tabagisme doit quant à elle être élargie, car les résultats actuels d'autres études montrent que la consommation de tabac constitue le principal facteur de prévision d'une déficience en cellules tueuses naturelles.

L'objectif visé par la phase III est de déterminer si la consommation a une valeur de prédiction du taux de contaminants. L'évaluation de l'exposition pourrait se faire par le biais d'un questionnaire détaillé sur la santé et par la détermination de la charge corporelle (échantillons de sang). Le protocole global pour cette phase serait défini à partir des résultats de la phase II. L'évaluation de l'exposition déterminerait la faisabilité des études ultérieures, à savoir s'il y a suffisamment de personnes dans les groupes exposé et non exposé. Le questionnaire comporterait des questions sur les maladies diagnostiquées par le médecin (asthme, polyarthrite rhumatoïde, augmentation de la fréquence ou de la durée des infections). [Nota : Il faudrait s'assurer de l'utilisation des noms communs appropriés pour les diverses maladies.] Le questionnaire détaillé sur la santé devrait également chercher à mettre en lumière de multiples variables de confusion additionnelles (p. ex. consommation de stéroïdes, niveau de stress).

La phase IV pourrait inclure la proposition 2 décrite ci-après, suivant les résultats de la phase III.

L'immunotoxicité serait confirmée par la présence de l'une ou l'autre des trois conditions suivantes : immunodéficience (augmentation du nombre ou de la durée des infections, ou cancer), hypersensibilité (de contact ou asthme) et auto-immunité (arthrite).

Étude proposée n° 1

Titre

Profils de morbidité hospitalière, de 1975 à nos jours, chez une cohorte de pêcheurs ontariens en 1988 et leur famille

Objectifs de l'étude

1) Obtenir des données de base sur la prévalence de maladies chroniques (notamment immunotoxicité avec hypersensibilité accrue, immuno-déficience, ou maladies auto-immunes) dans la population.

2) Déterminer si la forte consommation de poisson a un effet sur la prévalence des

maladies chroniques (notamment immunotoxicité avec hypersensibilité accrue, immunodéficience ou maladies auto-immunes).

Population étudiée

La population cible serait constituée de 50 000 sujets identifiés durant la phase II de l'étude de cohorte. La sélection de la population cible et la définition des groupes se feraient suivant les mêmes critères que ceux définis pour la cohorte de la phase II.

Protocole

Étude de cohorte prospective/ rétrospective.

Méthodes de collecte des données

Un lien serait établi entre la cohorte de 50 000 sujets et le fichier sur la morbidité hospitalière en Ontario, de 1975 à nos jours.

Une fois le processus de liaison était terminé, l'exposition des sujets serait évaluée (à partir des niveaux définis durant la phase III).

Mesures

Les effets mesurés seraient les suivants : admissions à l'hôpital et diagnostics au moment de la sortie du malade.

Parmi les variables à étudier comme variables de confusion possibles, mentionnons l'âge, le sexe ainsi que la consommation d'alcool et de tabac. (Comme les consommateurs de poisson ayant répondu au questionnaire du Michigan consommaient davantage d'alcool et de tabac que la population en général, il a été suggéré que ceux-ci couraient de plus gros risques.)

Les variables d'exposition incluraient la consommation de poisson ou la charge corporelle (mesurés durant la phase III).

Analyses statistiques

Cette question n'a pas été abordée par le Groupe.

Faisabilité

Coûts

Prétraitement du fichier sur la morbidité hospitalière pour liaison :	300 000 $
Liaison des dossiers :	70 000 $
Analyse :	50 000 $
Total :	**420 000 $**

Equipement requis

Ordinateur central
Micro-ordinateur
Progiciel statistique

Expertise technique

Liaison des dossiers

Fardeau pour le répondant

Aucun, puisqu'on utiliserait les dossiers administratifs.

Durée estimative de l'étude

Prétraitement des dossiers :	1,0 an
Liaison des dossiers :	0,9 an
Analyse :	0,6 an (préliminaire)
Total : (analyse préliminaire seulement)	**2,5 ans**

Conclusions et recommandations

Cote de priorité : 3, fortement recommandée

La faisabilité de l'étude dépend de l'acquisition d'un fichier sur la morbidité hospitalière qui comporte des facteurs d'identification personnelle permettant d'établir un lien avec les dossiers. Cette base de données générerait les données de base sur la prévalence des maladies dans la population.

Étude proposée n° 2

***Partie A :* Réaction immunitaire des enfants de familles consommant beaucoup de poisson de pêche sportive**

Objectifs de l'étude

Comparer la réaction immunologique primaire à un antigène, le vaccin contre Haemophilus influenzae type b (Hib), chez les jeunes enfants de familles exposées dans des degrés variables au poisson contaminé des Grands Lacs.

Population étudiée

La population cible serait constituée d'enfants de 18 à 24 mois ayant reçu le vaccin Hib et faisant partie de familles très peu ou très fortement exposées au poisson contaminé des Grands Lacs. Une différence d'exposition d'environ un à deux log serait nécessaire; ce niveau est basé sur des études sur des animaux et sur le fait que les paramètres du système immunitaire sont variables. Il y aurait exposition à un mélange de produits chimiques toxiques persistants, comme les organochlorés et les métaux lourds. La taille de l'échantillon dépendrait des lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé, concernant les valeurs cliniques normales de base pour les contaminants présents chez les enfants. Nous estimons que 300 enfants seraient nécessaires à cette étude.

Protocole

Étude transversale.

Collecte des données

Les participants auraient à répondre à un questionnaire sur la santé, la taille et le poids de l'enfant et sur sa fréquentation ou non d'une garderie. Des questions porteraient également sur la consommation de tabac et d'alcool par la mère au moment des analyses, ainsi que sur sa pratique ou non de l'allaitement (et pendant combien de temps). Des échantillons de sang seraient prélevés avant et après l'administration du vaccin Hib. Le premier échantillon de 0,5 mL serait prélevé au talon. De 7 à 10 jours suivant la vaccination, un autre échantillon de 0,5 mL serait prélevé au talon. Ces deux échantillons feraient l'objet d'un dosage immunologique.

Mesures

Analyses de sang pour le dépistage des anticorps IgM et IgG contre le polyribose ribitol phosphate conjugué à l'anatoxine diphtérique.

Analyses statistiques

Le Groupe n'a pas abordé cette question.

Faisabilité

Environ 5 $ par dose du vaccin et 35 $ par analyse, soit environ 75 $ par enfant.

Conclusions et recommandations

Cote de priorité : 1, recommandée avec certaines réserves

La différence entre l'exposition relative des groupes faiblement et fortement exposés devrait être de l'ordre d'un à deux log. Le coût et l'absence de données historiques sur l'incidence des effets constituent les principaux problèmes liés à cette étude. La population témoin serait donc très importante.

***Partie B :* Réaction immunitaire des adultes consommant beaucoup de poisson de pêche sportive**

Objectifs de l'étude

Mesurer la réaction secondaire au vaccin antitétanique et la réaction primaire au vaccin antigrippal.

Population étudiée

Le population cible serait les adultes ayant été faiblement et fortement exposés au poisson contaminé des Grands Lacs (différence d'environ un à deux log entre les niveaux d'exposition). Les contaminants incluraient les produits chimiques toxiques persistants comme les organochlorés et les métaux lourds.

Protocole

Étude transversale.

Collecte des données

Au total, 300 à 400 volontaires seraient recrutés pour recevoir les vaccins antitétanique et antigrippal. Les échantillons de sang seraient prélevés juste avant l'administration des vaccins, puis 10 et 20 jours suivant la vaccination. Les données nécessaires à l'étude des variables de confusion potentielles seraient recueillies durant la phase III (par le biais du questionnaire).

Mesures

Une analyse de sang et un test cutané seraient effectués pour évaluer la réaction cellulaire et humorale (immunoglobulines) aux vaccins antitétanique et antigrippal.

Analyses statistiques

Le Groupe n'a pas abordé cette question.

Faisabilité

Le coût des analyses s'élèverait à environ 100 $ par personne.

Conclusions et recommandations

Cote de priorité : 1, recommandée avec certaines réserves

Il faudrait que l'exposition relative des groupes fortement et faiblement exposés diffère par un facteur d'un à deux log. Le coût et l'absence de données historiques sur l'incidence des résultats constituent les principaux problèmes liés à cette étude. Là encore, le groupe témoin serait très important.

Épilogue

Modifications du protocole de la phase II – Étude de cohortes sur l'impact sur la santé des Grands Lacs

Deux préoccupations majeures ont été soulevées par les participants à l'atelier, à savoir :

- La population étudiée contiendra-t-elle suffisamment de personnes fortement exposées pour justifier la conduite d'études plus approfondies? et

- Les niveaux d'exposition seront-ils suffisamment élevés pour observer une relation cause-effets avec effets mesurables?

Le comité de direction de l'étude de cohortes s'est penché sur ces préoccupations et des modifications ont été apportées au protocole de l'étude, à sa durée et aux outils utilisés. L'étude pilote initiale sur 1 000 titulaires de permis de l'ensemble de la province est maintenant terminée. Une deuxième étude pilote plus vaste (portant sur 2 000 détenteurs de permis de chacune des deux communautés) est actuellement en cours. On croit que cette deuxième population pilotesera suffisamment large pour qu'un échantillon en soit prélevé pour l'étude pilote sur l'évaluation de l'exposition, prévue en 1992.

Cette étude pilote élargie devrait permettre d'identifier environ 100 personnes qui consomment fréquemment du poisson (c.-à-d. au moins un repas de poisson de pêche sportive toutes les deux semaines). L'étude pilote sur l'évaluation de l'exposition aura pour but de mesurer les taux de contaminants dans le sang, l'urine et les cheveux et tentera d'établir une corrélation entre ces taux et les antécédents alimentaires. La décision quant à la faisabilité de l'étude principale de la phase II sera prise, après analyse des résultats de l'étude pilote sur l'évaluation de l'exposition.